

TESIS CARRERA DE MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

**DELINEACIÓN DE VOLÚMENES TUMORALES PARA
PLANIFICACIÓN EN RT A PARTIR DE IMÁGENES
HÍBRIDAS CON ^{18}F -FDG PET/CT**

A. L. Poma
Maestranda

Mgtr. V. Venier
Directora

Méd. C. García
Mgtr. H. Romano
Co-directores

Miembros del Jurado

Dr. R. Isoardi (Universidad Nacional de Cuyo, FUESMEN)
Dra. M. Belloti (Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche)
Dr. H. Asorey (Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche)

Diciembre de 2018

Fundación INTECNUS – Centro Atómico Bariloche

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

*Es ya costumbre de mis teorías más lúcidas
deshacerse al día siguiente,
quedar como pruebas de una combinación asombrosa
de ineptitud y entusiasmo (o desesperación).
Tal vez mi idea, una vez escrita, pierda la fuerza.*

Adolfo Bioy Casares

La Invención de Morel (1940)

Índice de abreviaturas

En este índice se agregan en orden alfabético las abreviaturas utilizadas en este trabajo. Si bien las abreviaturas corresponden a las siglas en inglés, por ser las más utilizadas y conocidas en el contexto de la física médica, las ampliaciones se escriben tanto en inglés como en castellano.

ABS	<i>Acrylonitrile butadiene styrene</i>	Acronitrilo butareno estireno
BTV	<i>Biological tumor volume</i>	Volumen tumoral biológico
CC	<i>Cervical cancer</i>	Cáncer de cérvix, cervical o de cuello de útero
CT	<i>Computed tomography</i>	Tomografía computada
CTV	<i>Clinical tumor volume</i>	Volumen tumoral clínico
Sx	<i>Surgery</i>	Cirugía
Dx	<i>Diagnosis</i>	Diagnóstico
DFS	<i>Disease free survival</i>	Supervivencia libre de enfermedad
DPBC	<i>Dose painting by contours</i>	
DPBN	<i>Dose painting by numbers</i>	
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-2-Deoxy-2-fluoroglucose	¹⁸ F-2-fluoro-2-desoxi-glucosa
¹⁸ F-FDG-PET/CT	<i>PET/CT with ¹⁸F-FDG as radiotracer</i>	PET/CT con radiofármaco ¹⁸ F-FDG
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>	Federación internacional de ginecología y obstetricia
GTV	<i>Gross tumor volume</i>	Volumen tumoral grueso
HIPS	<i>High impact polystyrene</i>	Poliestileno de alto impacto
HNC	<i>Head and neck Cancer</i>	Cáncer de cabeza y cuello
HNSCC	<i>Head and neck squamous cell carcinoma</i>	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
IMRT	<i>Intensity modulated RT</i>	RT de intensidad modulada
LACC	<i>Local Advanced Cervical Cancer</i>	Cáncer de cérvix localmente avanzado
LET	<i>Linear energy transfer</i>	Transferencia lineal de energía
MIRD	<i>Medical internal radiation dose</i>	Dosis de radiación en medicina interna
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	Adquisición de imágenes de resonancia magnética
MTV	<i>Metabolic tumor volume</i>	Volumen tumoral metabólico
NEMA	<i>National electrical manufacturers association</i>	Asociación de manufactura eléctrica nacional (EE.UU.)

NM	<i>Nuclear medicine</i>	Medicina nuclear
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer</i>	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas
OAR	<i>Organs at risk</i>	Órganos de riesgo
PET	<i>Positron emission tomography</i>	Tomografía por emisión de positrones
PET/CT	<i>Hybrid PET-CT tomography</i>	Tomografía híbrida PET-CT
PET/MRI	<i>Hybrid PET-MRI tomography</i>	Tomografía híbrida PET-MRI
PLA	<i>Polylactic acid</i>	Ácido poliláctico
PSF	<i>Point spread function</i>	
Q-CLEAR	<i>GE Bayesian penalized-likelihood reconstruction</i>	Reconstrucción iterativa penalizada por Bayes, GE.
QT	<i>Chemotherapy</i>	Quimioterapia
RT	<i>Radiation therapy</i>	Radioterapia
SUV	<i>Standard uptake value</i>	Valor de captación estándar
ToF-PET	<i>Time of flight PET</i>	PET con tecnología de tiempo de vuelo
TPS	<i>Treatment planning system</i>	Sistema de planificación de tratamiento

Índice de contenidos

Índice de abreviaturas	v
Índice de contenidos	ix
Índice de figuras	xiii
Índice de tablas	xv
Resumen	xvii
Abstract	xix
Motivación y Objetivos	1
1. Marco teórico	3
1.1. Introducción	3
1.2. Imágenes PET asociadas a RT	6
1.3. Volúmenes de tratamiento de RT a partir de las imágenes PET	7
1.4. Segmentación PET en la definición de volúmenes de tratamiento de RT	8
1.5. Actualidad y perspectivas a futuro	10
2. Diseño de un fantoma para la evaluación de métodos de segmentación PET	13
2.1. Introducción	13
2.2. Diseño preliminar de un fantoma antropomórfico imprimible-3D	14
2.2.1. Fantoma de Pelvis Femenina	15
2.2.2. Fantoma de Esferas para cuantificación en PET	17
2.3. Modificaciones del diseño preliminar de acuerdo a la factibilidad de la impresión	20
2.4. Adquisición de imágenes ^{18}F -FDG PET/CT del fantoma	24
2.5. Armado del fantoma para la adquisición de las imágenes PET con ^{18}F -FDG	26

3. Desarrollo de una herramienta semi-automática para la evaluación de algoritmos de delineación de volúmenes-PET para RT	29
3.1. Introducción	29
3.2. Análisis de los diferentes métodos de delineación de volúmenes PET . .	31
3.3. Desarrollo de la herramienta de segmentación de imágenes PET	35
3.3.1. Importación de las imágenes PET adquiridas	36
3.3.2. Segmentación de las imágenes PET importadas	37
3.3.3. Exportación de las imágenes PET segmentadas	38
3.4. Evaluación de los métodos de segmentación	38
4. Evaluación de la herramienta de delineación de volúmenes PET	41
4.1. Evaluación de los resultados de la adquisición de imágenes PET/CT del fantoma	41
4.2. Re-evaluación del diseño acorde a los resultados de la adquisición . . .	44
4.3. Evaluación de la herramienta desarrollada en las imágenes adquiridas del fantoma NEMA	46
4.3.1. Evaluación del funcionamiento de gestión de datos y selección de ROIs	46
4.3.2. Evaluación de los métodos de segmentación en el fantoma NEMA	49
4.4. Evaluación de la herramienta desarrollada en imágenes seleccionadas de lesiones en pacientes	51
4.5. Evaluación médica de los resultados obtenidos	53
Conclusiones y Perspectivas futuras	55
Bibliografía	57
A. Geometrías implementadas en el diseño de los diferentes fantomas	67
A.1. Parte inferior del fantoma de cuantificación PET	67
A.2. Insertos de fantoma NEMA de calidad de imagen	70
A.2.1. Parte inferior del inserto lesiones hepáticas (ver fig. 2.8b)	70
A.2.2. Inserto de cadena de bicicleta (ver fig. 2.8c)	71
A.2.3. Parte inferior del inserto lesiones pélvicas (ver fig. 2.8a)	76
B. Códigos implementados para la delineación de volúmenes PET	85
B.1. Importación de las imágenes segmentadas PET	85
B.2. Umbralación por valor absoluto de SUV	86
B.3. Umbralación por valor porcentual de SUV	87
B.4. Segmentación por relación de SUV entre lesión y tejido sano circundante	87
B.5. Exportación de las imágenes segmentadas PET	88

Índice de contenidos	xi
----------------------	----

Agradecimientos	89
-----------------	----

Índice de figuras

1.1. Esquemmatización del efecto Warburg.	4
1.2. Esquemmatización de la delineación de volúmenes de RT.	7
1.3. Esquemmatización de los métodos de DPBN y DPBC.	11
2.1. Esquema del diseño original del fantoma de pelvis femenina.	15
2.2. Espectro CT estimado a partir del programa SPECTR3 [37] para el tomógrafo CT GE OPTIMA 660.	17
2.3. Diseño del fantoma de esferas que también puede ser utilizado para realizar distintas pruebas y controles de calidad.	18
2.4. Diseño de encastre de las piezas en las que se dividió el fantoma de cuantificación PET.	19
2.5. Diseño de esferas para el fantoma de cuantificación PET.	20
2.6. Fantoma NEMA de calidad de imagen con y sin inserto de pulmón y esferas NEMA.	21
2.7. Esquemmatización de los diseños de insertos para fantoma NEMA de calidad de imagen.	22
2.8. Vistas de los los insertos seleccionados, exportados por el programa CAD en el que se diseñaron.	23
2.9. Pruebas de control de calidad, sellado y posicionamiento de los insertos diseñados dentro del fantoma NEMA de calidad de imagen.	24
2.10. Cortes correspondientes a la adquisición CT de muestras de diferentes materiales evaluados como de captación heterogénea.	25
3.1. Distribución de trabajos resultantes de la búsqueda bibliográfica realizada para el desarrollo de este trabajo.	31
3.2. Esquema de la herramienta que se desarrolló para la segmentación de imágenes PET.	36
3.3. Proceso de evaluación de métodos de segmentación de las imágenes PET.	39
4.1. Cortes CT de corrección de atenuación del fantoma diseñado, adquiridos mediante tomografía CT.	42

4.2. Preparación del fantoma NEMA de calidad de imagen con los insertos, para la adquisición de imágenes PET/CT con FDG.	43
4.3. Cortes tomográficos de las imágenes PET/CT de la adquisición del fantoma NEMA con los insertos diseñados en este trabajo.	44
4.4. Insertos modificados, impresos a partir de los diseños mejorados en base a la adquisición.	45
4.5. Evaluación del sistema de gestión de imágenes y segmentación.	48
4.6. Evaluación del método de segmentación 1 en las imágenes adquiridas del inserto 3.	50
4.7. Corte central esferas NEMA segmentadas por los métodos evaluados en este trabajo.	52
4.8. Corte de lesión de cuello de útero segmentado por los distintos métodos evaluados en este trabajo.	53
4.9. Corte de la imagen segmentada de la lesión de cuello de útero con umbrales del 60 % y 30 % de SUV_{max}	53
A.1. Vista 3D del fantoma de cuantificación PET.	67
A.2. Vistas frontal (plantilla) y posterior de la parte inferior del fantoma (base).	68
A.3. Distintas vistas laterales del fantoma de cuantificación PET.	68
A.4. Esquematización de la geometría implementada para la estructura de las esferas y el hueco correspondiente en la plantilla.	69

Índice de tablas

2.1. Números CT de materiales utilizados para reemplazar tejidos del cuerpo humano.	17
2.2. Valores de SUV medidos en imágenes PET/CT en las regiones anatómicas correspondientes a los insertos de fantoma diseñados. Las imágenes utilizadas fueron extraídas de FUESMEN.	26
3.1. Recopilación de métodos de segmentación PET basada en la búsqueda bibliográfica realizada en este trabajo.	32
3.2. <i>Tags</i> del <i>header</i> DICOM de la imagen PET relevantes para este trabajo.	36
4.1. Volúmenes de las esferas NEMA segmentadas por los tres métodos utilizados en este trabajo.	51

Resumen

Las imágenes PET/CT han mostrado ser de gran utilidad en la estadificación de patologías neoplásicas. Conjuntamente, se han desarrollado técnicas más precisas de irradiación, aumentando la precisión en la distribución de dosis de RT en lesiones tumorales así como en tejidos sanos. Esto generó interés en utilizar imágenes PET en la delineación del volumen tumoral, siendo usadas en la actualidad en diferentes centros de RT para la definición del volumen de tratamiento y/o el escalamiento de dosis dentro de la lesión. En el último tiempo, se han desarrollado diferentes métodos de segmentación que permiten delinear volúmenes de tratamiento a partir de imágenes híbridas PET/CT, aunque aún no hay un consenso sobre las técnicas más adecuadas para cada situación. En este trabajo se hizo un análisis de los distintos métodos propuestos y se evaluaron algunas de estas técnicas de segmentación. Para ello, se adquirieron imágenes FDG-PET/CT de fantasmas diseñados específicamente para este trabajo, que permiten el análisis de distribuciones de actividad no uniforme. Se analizaron además los mismos métodos de segmentación en lesiones correspondientes a imágenes clínicas de una paciente con cáncer de cérvix. El cáncer de cuello uterino, tiene una alta incidencia en América Latina y resulta de interés en la tomografía FDG-PET dado que la captación de FDG por vejiga es elevada, eclipsando muchas veces lesiones cercanas. Si bien los resultados obtenidos en este trabajo son preliminares, pueden servir para el desarrollo de herramientas que aporten a la delineación de volúmenes de tratamiento de RT de pacientes con diferentes patologías cancerígenas en nuestro país y en particular, en INTECNUS.

Palabras clave: TOMOGRAFÍA PET/CT, DELINEACIÓN DE VOLÚMENES DE RT, MTV, DISEÑO DE FANTOMAS, IMPRESIÓN 3D

Abstract

PET/CT imaging has proven to be very useful in the staging of neoplastic pathologies. In recent years, radiotherapy techniques have improved dramatically, allowing us to deliver dose distributions with increased accuracy. This has led to an increasing interest in the potential use of PET/CT imaging as a tool for treatment volume contouring. Many centres are currently using PET/CT imaging for radiotherapy planning in order to define treatment and/or dose escalation volumes. Although different segmentation methods do exist, there is still no consensus on the proper way to carry this out on PET/CT images. This project aimed to analyse some of the methods available. PET/CT images were obtained of specially designed phantoms, filled with ^{18}F -FDG. These images were then used to analyse non-uniform activity distributions. The same segmentation methods as had been used on the phantom images, were then used to analyse clinical images of one patient suffering from cervical cancer. Cervical cancer is of particular interest, as it has a high incidence rate in Latin America; optimisation of PET/CT images of these patients may be complicated by high bladder uptake, which may mask neighbouring lesions. Although the results obtained during this project are preliminary, they could possibly be used in the future to develop tools to help delineate treatment volumes for patients undergoing radiotherapy for different pathologies, both here in Argentina and in INTECNUS.

Keywords: PET/CT TOMOGRAPHY, RT VOLUME DELINEATION, MTV, PHANTOM DESIGN, 3D PRINTING

Motivación y Objetivos

La tomografía PET/CT ha mostrado ser de utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de diferentes patologías neoplásicas. En este sentido, se ha estudiado el potencial de las imágenes metabólicas PET en la estadificación de distintos cánceres y en la detección de metástasis que serían difícilmente visibles en imágenes anatómicas. También se ha analizado la relación de la captación de radiofármaco, especialmente de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), en los resultados clínicos de diferentes tratamientos y patologías. En este sentido, se ha mostrado, por ejemplo, la relación existente entre el valor de captación estándar máximo (SUVmax) y la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello de útero (CC)¹. Además, se ha estudiado la relación entre la heterogeneidad en la captación de distintos radiofármacos y la agresividad tumoral (Ver *e.g.* [2]).

En los últimos años, ha habido múltiples avances tecnológicos en la tomografía por emisión de positrones (PET), que han permitido aumentar la resolución espacial de las imágenes. Paralelamente, se han desarrollado nuevas técnicas y equipamiento de radioterapia (RT) que aumentan la precisión en la dosimetría de la región de tratamiento, tanto en la lesión tratada como en los tejidos sanos circundantes. Estos aspectos dieron lugar al estudio de la delineación de los volúmenes de tratamiento de RT, con mayor precisión, a partir de las imágenes metabólicas PET. Esto conlleva a la definición del MTV. El creciente interés en la delineación de volúmenes tumorales a partir de imágenes metabólicas PET, ha influido en el desarrollo de diferentes técnicas de segmentación para la definición de volúmenes de tratamiento de RT. Sin embargo, no existe en la actualidad consenso sobre la utilización de estos métodos.

En nuestro país, la delimitación del volumen tumoral para el tratamiento de RT se realiza generalmente a partir de las imágenes de CT de planificación, y de acuerdo al criterio médico. Esta forma cualitativa de delimitar el volumen de tratamiento, tiene como contrapartida la variación cualitativa/anatómica interobservador, e incluso intraobservador. En la actualidad, distintos autores han aportado al análisis de algoritmos de segmentación de imágenes ^{18}F -FDG PET/CT con miras a la delineación semi-automática de los volúmenes de tratamiento de RT. Sin embargo, no hay acuerdo en la actualidad, sobre la utilidad clínica, en la reproducibilidad y en la factibilidad de

¹Ver *e.g.* Cima *et al.*, [1].

utilizar esta herramienta en Latinoamérica.

En este contexto, se plantean como objetivos de este trabajo,

- el análisis de los distintos criterios, algoritmos y técnicas de segmentación de volúmenes disponibles en la actualidad,
- el desarrollo de una herramienta de segmentación semi-automática que implemente los métodos y algoritmos analizados, y,
- el diseño de fantasmas que permitan evaluar la herramienta de delineación de volúmenes a partir de una captación heterogénea conocida de ^{18}F -FDG en imágenes híbridas PET/CT.

Capítulo 1

Marco teórico

1.1. Introducción

La tomografía PET permite visualizar las propiedades metabólicas de los tejidos a partir de la utilización de la física de detección de los fotones de aniquilación emitidos tras el decaimiento β^+ de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones. Entre los radiofármacos más utilizados para el diagnóstico y estadificación del cáncer, el ^{18}F -FDG es el más estudiado. El metabolismo del ^{18}F -FDG es análogo al de la glucosa, lo que permite visualizar lesiones con elevado metabolismo en comparación con el medio circundante, lo que caracteriza numerosas patologías neoplásicas.

Para mantener la tasa proliferativa descontrolada que las caracteriza, las células cancerígenas adoptan un mecanismo metabólico no convencional. En comparación con las células normales, que sólo metabolizan glucosa a lactato (glucólisis aerobia) en condiciones de hipoxia, las células cancerígenas lo hacen incluso en presencia de oxígeno, lo que se conoce como efecto Warburg¹ (ver fig. 1.1²). La mayoría de las células cancerígenas dependen de la glucólisis aerobia para generar ATP, y por este motivo sobreexpresan transportadores GLUT de membrana, lo que aumenta su avidez por la glucosa. El radiofármaco ^{18}F -FDG no es metabolizado en el camino glucolítico, sino que es transportado por GLUT. De esta forma, la hipercaptación de ^{18}F -FDG mide de forma indirecta el metabolismo de la glucosa de células cancerígenas y otras de alta tasa proliferativa. Por este motivo, se utiliza como marcador de patologías neoplásicas (ver *e.g.* [3], [4]).

A partir de la visualización de las propiedades metabólicas de los tumores, que permiten su identificación y caracterización, la tomografía PET tiene el potencial de mejorar los resultados de diferentes terapias de cáncer (ver *e.g.* [6]). En tanto, la tomografía híbrida PET/CT combina la información anatómica provista por la tomografía compu-

¹Ver *e.g.* Kalyanaraman 2017 [3] y Vander Heiden *et al* 2009 [4].

²Modificada de <https://medium.com/@drjasonfung/the-paradox-of-cancers-warburg-effect/-7fb572364b81>.

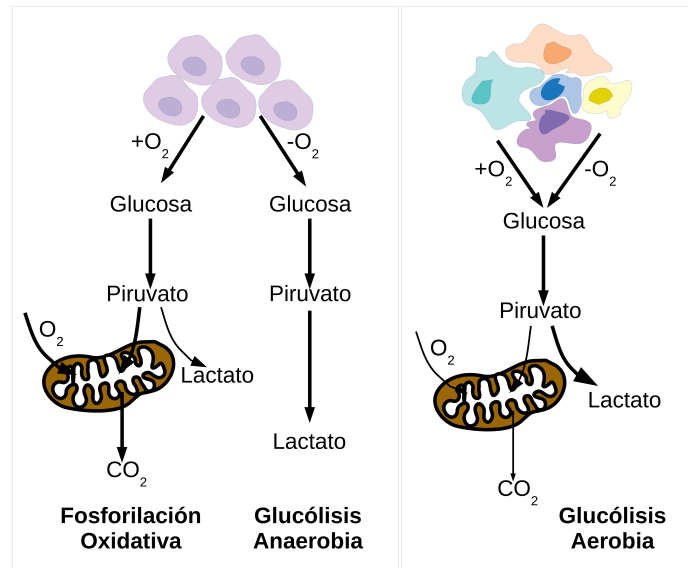


Figura 1.1: Esquematación del efecto Warburg. A diferencia de las células normales, las células cancerígenas dependen de la glicólisis aerobia para generar ATP. Modificada de <https://medium.com/@drjasonfung/the-paradox-of-cancers-warburg-effect-7fb572364b81>.

tada (CT) con la información metabólica de la imagen PET, aumentando la precisión diagnóstica de los dos métodos por separado.

Uno de los índices más utilizados para la cuantificación³ de imágenes PET es el valor de captación estándar, SUV. Aunque los tejidos normales tienen grandes variaciones de SUV, el valor de SUV_{max} tiene valor pronóstico (ver *e.g.* [7]). Existen además otros índices que han mostrado ser factores pronósticos independientes de recurrencia tumoral, como es el caso del volumen tumoral metabólico, MTV (ver *e.g.* [8]). Esta correlación fue mostrada para diversas patologías malignas, incluyendo cáncer de esófago localmente avanzado, linfomas no-Hodgkin, mesoteliomas pleurales, y en cánceres de cabeza y cuello y de cuello de útero (ver *e.g.* [6]). En la actualidad además, los índices que cuantifican la heterogeneidad en la captación de radiofármaco, han atraído la atención de distintos grupos de investigación, dado que se ha mostrado su relación con: una elevada proliferación celular, necrosis, hipoxia, angiogénesis, y presencia de receptores específicos; todos sellos distintivos de lesiones cancerígenas (ver [9] y [10]). Sin embargo, no todos los parámetros estadísticos de textura evaluados son cuantificadores de heterogeneidad tumoral, y existe además un límite inferior en las dimensiones de lesiones para las cuales son aplicables [11].

La delineación del volumen tumoral, así como de los órganos en riesgo (OAR) es un aspecto fundamental en RT. Esto se debe principalmente a que al subestimar el volumen tumoral, dejando parte del tumor sin tratamiento, o bien al irradiar tejido sano por no poder definir con precisión el límite tumoral, trae como consecuencia una respuesta subóptima al tratamiento, o bien daños por radiación que podrían resultar en lesiones

³Formalmente es una semi-cuantificación, ya que no se trata de una cuantificación absoluta.

severas. Al respecto, se ha mostrado en diversos estudios clínicos, que la tomografía ^{18}F -FDG-PET/CT ha producido modificaciones en la planificación del tratamiento en alrededor del 30 % de los pacientes. En el mismo sentido, la incorporación de las imágenes PET/CT a la planificación de RT en cáncer de cabeza y cuello (HNC) y en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resulta en la modificación del volumen de tratamiento (ver *e.g.* [6]). Además, la tomografía PET/CT es esencial en el diagnóstico, la estadificación y la delineación de la región a tratar con RT de linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin [12].

El cáncer de cuello de útero (CC) tiene una alta incidencia, ubicándose en el cuarto lugar a nivel mundial en mujeres, y esto es aún mayor en países sub-desarrollados⁴ [13]. La estadificación de esta patología se hace en muchos países solamente a partir de su caracterización clínica, basada en el sistema FIGO, que no incluye el estadio de nódulos linfáticos. Si bien las imágenes de resonancia magnética (MRI) proveen una mejor evaluación de las dimensiones locales del tumor primario debido al contraste de tejidos blandos que poseen, tienen menor sensibilidad que las imágenes PET/CT para la detección de los nódulos linfáticos afectados [13]. Las imágenes de tomografía ^{18}F -FDG-PET/CT proporcionan una estadificación más precisa y una mejor delineación del volumen a tratar, particularmente para la detección de metástasis de nódulos linfáticos en la región pélvica y para-aórtica (ver *e.g.* [14]). Por este motivo, se ha introducido la adquisición de imágenes (MRI, CT y ^{18}F -FDG-PET/CT) en las guías internacionales para aumentar la precisión diagnóstica ([1]). Se ha observado además, que el valor de SUV_{max} en el tumor primario y el estadio de nódulos linfáticos, son factores pronósticos independientes de sobrevida libre de enfermedad (DFS; [1]).

Visto la utilidad de esta herramienta diagnóstica en la estadificación de la enfermedad, su aplicación en la segmentación de las regiones/volúmenes/órganos a irradiar ha sido planteada y analizada por diferentes equipos a nivel mundial. Los aspectos de la tomografía PET, plantean la necesidad de establecer y validar algoritmos para la segmentación de volúmenes metabólicos PET antes y durante el tratamiento [6]. Las incertezas asociadas en la delineación de estos volúmenes a partir de dichas imágenes, surgen principalmente de las variaciones biológicas en la captación del radiofármaco. También surgen de errores y ruidos asociados a procesos físicos propios de la adquisición de imágenes, como por ejemplo, el efecto de volumen parcial, *blurring*⁵, ruido poissoniano, etc. Además, hay incertezas inherentes a los métodos de segmentación y se ha observado que las diferencias entre los resultados obtenidos a través de dos algoritmos de segmentación distintos, pueden llegar a ser de hasta el 200 % [6]. Independiente-

⁴Ver *e.g.* las estadísticas recopiladas por GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC) <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-Uteri-fact-sheet.pdf>.

⁵"Borroneo"

mente de esto, muchos centros han comenzado a utilizar las imágenes PET/CT para la planificación de tratamientos de RT, aunque se requiere una evaluación exhaustiva de los métodos de delineación de volúmenes de tratamiento de RT basados en imágenes PET [6].

1.2. Imágenes PET asociadas a RT

Si bien la ^{18}F -FDG no es un marcador específico, su captación elevada es característica de muchos tumores (efecto Warburg, ver *e.g.* [3], [4]). Las imágenes ^{18}F -FDG-PET/CT han sido integradas en la planificación de RT en diferentes sitios del organismo, especialmente en lo que refiere a cánceres de pulmón y ginecológicos [5]. Sin embargo, hay ciertos aspectos inherentes a la delineación tumoral con imágenes PET / CT que deben ser reconsiderados. Entre ellos, la resolución espacial de la imagen PET, así como la subestimación del valor de SUV en lesiones pequeñas debido a movimientos fisiológicos y efectos de volumen parcial. Esto debe tenerse en cuenta al definir el borde de la lesión y el volumen a tratar [5].

Las imágenes PET tienen un importante potencial en RT debido a la habilidad que poseen de complementar la información provista de las imágenes anatómicas (CT y MRI). En este sentido, las imágenes PET tienen dos características esenciales para la planificación en RT: por un lado, pueden ser utilizadas para mejorar la delineación del volumen tumoral; por otro, pueden ser utilizadas para reforzar la dosis de radiación dentro del volumen tumoral [15].

Existen múltiples ejemplos en la actualidad de la utilización de imágenes híbridas PET/CT en la estadificación y planificación de tratamientos. En HNC, las imágenes PET/CT son utilizadas para el diagnóstico de cánceres en estadíos III/IV o bien cuando se sospecha de tumor primario oculto [5]. Se ha mostrado además que la tomografía ^{18}F -FDG-PET/CT tiene valor predictivo negativo en pacientes con HNC que han sido tratados con RT definitiva [16]. En cáncer de esófago, las imágenes PET ofrecen información adicional sobre la extensión longitudinal de la lesión, especialmente cuando la estenosis provocada por el tumor puede eclipsar los hallazgos de la imagen CT. Además, las imágenes ^{18}F -FDG-PET constituyen un método validado en la detección de metástasis en nódulos celíacos o supra-claviculares. En cáncer anal, se ha observado que las imágenes PET/CT aumentan la precisión de las imágenes CT para la identificación del tumor primario, así como para la detección de metástasis en nódulos linfáticos perirrectales y pélvicos. De acuerdo a la revisión efectuada por Speirs *et al* [5], en CC se adquieren imágenes PET/CT de pacientes que no poseen estudios PET recientes antes del tratamiento para una estadificación más precisa. Además, el valor de SUV_{max} , es utilizado por diferentes *softwares* de planificación para la delineación del volumen tumoral.

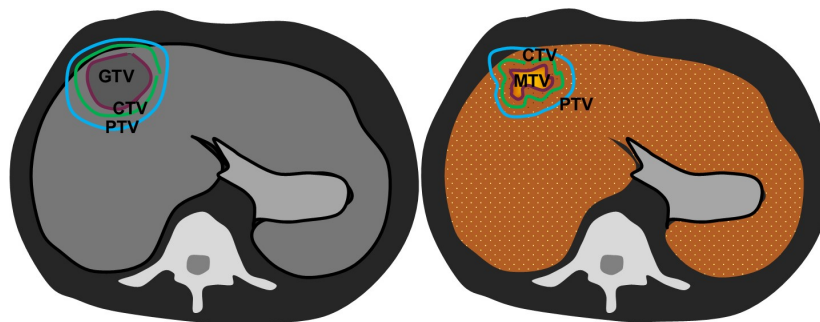


Figura 1.2: Esquematación de la delineación de volúmenes de RT: GTV, CTV, PTV y MTV. A la izquierda, el esquema hace referencia a una imagen CT, mientras que a la derecha, se representa una imagen de fusión PET/CT.

1.3. Volúmenes de tratamiento de RT a partir de las imágenes PET

Los volúmenes principales de delineación tumoral para tratamientos de RT, de acuerdo a las definiciones de ICRU [17] son: volumen tumoral grueso (GTV), volumen tumoral clínico (CTV) y volumen de prescripción de tratamiento (PTV). El GTV se define como la extensión demostrable (gruesa) de localización del tumor. Este volumen, es delineado generalmente a partir de imágenes anatómicas (especialmente CT y MRI), aunque también puede delinarse a partir de imágenes metabólicas (como PET), dando lugar al volumen tumoral metabólico (MTV). En tanto, el CTV incluye al GTV y al tejido circundante microscópico con cierta probabilidad de malignidad, considerada relevante para la terapia. Generalmente esta probabilidad se calcula a partir de estudios histo-patológicos de lesiones y del análisis estadístico de los resultados clínicos de la aplicación de cada terapia. El PTV, definido a partir del CTV, lo incluye y agrega un margen que tiene en cuenta movimientos fisiológicos, así como posibles incertezas relacionadas al posicionamiento del paciente para la irradiación. En la figura 1.2 se esquematizan los diferentes volúmenes.

De acuerdo al trabajo de Kao *et al* [16], el uso de imágenes ^{18}F - ^{18}F -FDG-PET en RT representa una expansión del proceso interdisciplinario de incluir información biológica del estadio tumoral, que es complementaria a las imágenes anatómicas provistas por la tomografía CT, y que puede aportar a la irradiación como blanco de la región proliferativamente activa del tumor. El impacto de la utilización de las imágenes PET/CT en la estrategia de planificación del tratamiento ha sido investigada en diferentes tipos de tumores, enfocándose principalmente en el impacto de la delineación del volumen tumoral, especialmente en lo referido a la forma y a las dimensiones del volumen tumoral grueso (GTV)⁶ y del volumen blanco clínico (CTV)[18].

⁶El GTV definido a partir de la imagen PET se delinea de forma que contenga la extensión macroscópica del tumor [6]

Un beneficio de la visualización del volumen metabólico, es el incremento en la confiabilidad y en la consistencia de la delineación del volumen tumoral [19]. En particular, en lo que respecta a la planificación en RT, las imágenes PET/CT han sido utilizadas para delinear volúmenes blancos tumorales en pacientes con HNC, en cáncer de pulmón, cáncer del tracto gastrointestinal inferior y cánceres ginecológicos ([12], [5], [16]-[22]). Se ha mostrado que la variación interobservador del GTV es menor en la delineación basada en imágenes PET que la correspondiente a CT ([16], [19], [23]) y que además hay menor variabilidad interobservador en la definición del GTV ([16], [23]).

En particular, se han realizado diferentes estudios de planificación en RT a partir de imágenes PET/CT en pacientes con CC. En un reporte, se mostró que la delineación del GTV a partir de imágenes PET/CT resultó en una definición más precisa del volumen tumoral con respecto a la pieza quirúrgica [12]. Se observó además que en 9 de las pacientes incluidas en el estudio, que tenían tumores operables, la mayor concordancia fue encontrada entre el GTV delineado a partir de la imagen PET y el espécimen quirúrgico ([12], [23]). También se ha realizado un estudio de planificación con ^{18}F -FDG-PET/CT para el tratamiento de braquiterapia 3D en pacientes con CC [22].

La precisión en la demarcación de volúmenes blanco se ha vuelto crítica en la RT con la introducción de técnicas de dosimetría altamente conformada, como es el caso de la IMRT [24]. La IMRT es utilizada como técnica de rutina para el tratamiento de HNC como es el caso, por ejemplo, del cáncer nasofaríngeo, debido a que la conformación del haz de radiación permite una mejor delineación del volumen blanco y un mayor cuidado de los OAR [25]. En este sentido, la delineación del GTV cobra aún más importancia, dado que pequeñas discrepancias en la conformación del haz pueden subdosar la lesión o impartir más dosis a los OAR. En un análisis llevado a cabo por Geets *et al* [24], se concluyó que la delineación del GTV a partir de imágenes ^{18}F -FDG-PET en pacientes con HNC se trasladaba a una reducción de la dosis efectiva en OAR mayor al 20 %, debido a que (como se mencionó anteriormente) el GTV-PET es menor en volumen que el GTV-CT.

1.4. Segmentación PET en la definición de volúmenes de tratamiento de RT

La determinación del MTV en la imagen PET continúa siendo un proceso desafiante, dado que la localización de los bordes de la lesión tumoral no quedan siempre bien definidos debido a la resolución y al contraste en las imágenes PET [26]. Pueden encontrarse en la literatura puntos de vista contradictorios sobre el potencial de las imágenes

PET en la planificación de RT. Wu *et al* [25] encontraron que la delineación del GTV con PET sólo tuvo un impacto medio en pacientes en estadios tempranos de cáncer nasofaríngeo. Bayne *et al* [27] sugieren que el GTV delineado a partir de la imagen PET/CT puede ser definido con una reproducibilidad aceptable en NSCLC.

Las incertezas asociadas a la delineación del blanco son comunes al utilizar imágenes PET. Estas pueden deberse al tamaño del píxel, y como se mencionó anteriormente al efecto de volumen parcial, *blurring*, etc. que afectan y degradan la calidad de imagen PET. Pero también son afectadas por la incertidumbre en la determinación de la posición de aniquilación del positrón y por la falta de especificidad que tienen algunos radiofármacos, como ^{18}F -FDG. En los últimos tiempos, sin embargo, el desarrollo tecnológico ha aportado a reducir los efectos en la imagen y aumentar la relación señal-ruido. Entre los avances más influyentes al respecto pueden nombrarse: la tecnología de tiempo de vuelo (ToF PET), que reduce la incertidumbre en la posición del evento de aniquilación; el desarrollo y producción de radiofármacos más específicos.

Las estimaciones del volumen tumoral en RT a partir de la imagen PET son influenciadas por los parámetros de visualización, de reconstrucción, por la relación señal-ruido entre la lesión y el fondo [28], y por la falta de especificidad del ^{18}F -FDG como marcador biológico [29]. Cuando las lesiones son suficientemente pequeñas como para ser afectadas por la resolución de la tomografía PET, los valores de SUV en la imagen de la lesión son afectados por el efecto de volumen parcial y el *spillout*⁷. Este problema aparece regularmente al diagnosticar metástasis en nódulos linfáticos. Las correcciones de volumen parcial pueden, en este sentido, reducir el número de falsos negativos a medida que aumenta el SUV de la lesión, aunque puede aumentar el número de falsos positivos [29].

Existen numerosos métodos de segmentación propuestos para la delineación del GTV a partir de imágenes PET, que van desde métodos de delineación manuales hasta algoritmos matemáticamente sofisticados. Los más usuales son los de umbralación, sean éstos definidos a partir de un valor porcentual del SUV_{\max} o a partir de un valor fijo de SUV relacionado con patologías tumorales en diferentes regiones del organismo ([21], [28]). Respecto de los métodos de umbralación como porcentaje de SUV_{\max} , diferentes trabajos han investigado un valor óptimo para la delineación del GTV pero los resultados obtenidos muestran que no existe un valor único para dicha definición (ver e.g. [16], [28]). Tampoco hay acuerdo en un valor fijo que determine un umbral de patologías general, sino que parece depender de la relación señal-ruido, así como de la región específica del organismo y de las características propias de la lesión (ver e.g. [16]).

⁷Tanto el *blurring* como el *spillout* afectan especialmente en la definición de los bordes de la lesión.

1.5. Actualidad y perspectivas a futuro

La RT, junto a la Cirugía (CX) y a la quimioterapia (QT), es uno de los tratamientos más importantes en lo que respecta a patologías cancerígenas. Como se dijo anteriormente, el estándar de delineación tumoral del GTV ha sido la CT. Sin embargo, existe un creciente interés en la utilización de imágenes PET para la delineación del GTV en diversos tipos de tumores, como por ejemplo en cáncer de esófago [30] o en CC [31], dado que la imagen ^{18}F -FDG-PET tiende a delimitar mejor los límites del tumor y los tejidos sanos circundantes.

Debido a que la dosis requerida para el control tumoral subclínico en el tejido circundante depende del volumen tumoral oculto en lo que respecta a la visualización de la lesión en la imagen, podría implementarse un sistema de dosis no binario. El sistema binario de prescripción de dosis en la actualidad consiste en prescribir una dosis de radiación uniforme al volumen tumoral correspondiente al PTV, y dosis nula (en el caso ideal) a los OAR. Por ello, una prescripción gradual, que fuera proporcional al volumen tumoral, permitiría tratar el volumen subclínico, evitando la recurrencia loco-regional de la lesión, a la vez de reducir los daños por radiación del tejido sano circundante. Al respecto, las imágenes ^{18}F -FDG-PET pueden mejorar la precisión de los métodos estándar de planificación en RT, dado que la captación de ^{18}F -FDG consiste en una buena aproximación de la densidad de células tumorales [32].

Además, se ha observado clínicamente que aproximadamente 1/3 de los pacientes con HNSCC tienen recurrencia loco-regional luego del tratamiento concomitante QT/RT, típicamente dentro del GTV; hecho que motiva el escalamiento local de dosis de RT [33].

En los últimos años, la IMRT ha demostrado gran potencial para la creación de gradientes de dosis entre el volumen blanco y el tejido circundante, abriendo el camino al escalamiento de dosis (aumento de la dosis prescrita dentro del volumen tumoral). Sin embargo la dosis sólo puede ser escalada en cierta medida, debido a la toxicidad observada *a posteriori* en pacientes con prescripciones de dosis aumentadas, lo que dio lugar al concepto de *dose painting* guiado por imágenes [33]. El *dose painting* podría definirse, en este sentido, como la prescripción de una dosis de radiación no-homogénea, dentro del volumen tumoral, de acuerdo a las características biológicas de las distintas regiones del tumor. Con esta técnica, se pretende una irradiación heterogénea dentro del volumen blanco, que refuerce la dosis en aquellas regiones sospechadas de ser más radiorresistentes ([15], [34]). De acuerdo al trabajo de Reuzé *et al* [34], existen en la actualidad dos enfoques para la aplicación de la técnica de *dose painting*. El primer enfoque, *dose painting by numbers* (DPBN), en el cual la dosis de cada vóxel de la imagen, es determinada a partir de la intensidad de la señal de la imagen metabólica. En el segundo, *dose painting by contours* (DPBC), se definen sub-regiones en el volumen

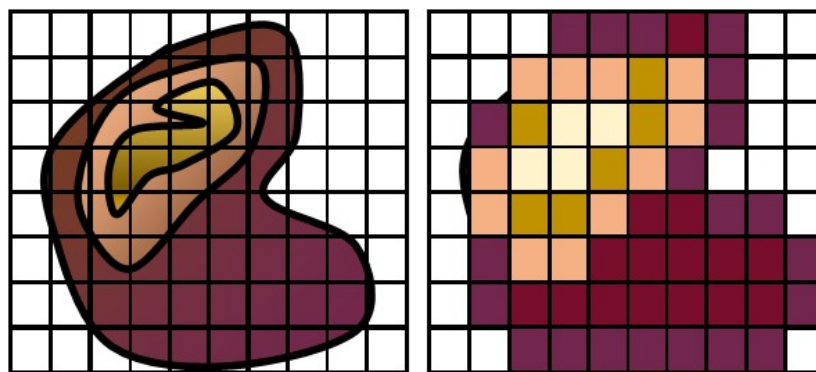


Figura 1.3: Esquematzación de la prescripción de dosis en los métodos de *dose painting by numbers* y *dose painting by contours*.

blanco, dentro de las cuales la prescripción de dosis es uniforme (ver esquema de la figura 1.3).

En la actualidad se realizan algunos ensayos clínicos de *dose painting*, aunque muchos de ellos son estudios preliminares; la mayoría relacionados a la técnica de DPBC⁸ [33]. Debido a la incorporación de la técnica de *dose painting* a los *softwares* comerciales de TPS en los equipos de RT, Helical TomoTherapy (HT) y Varian RapidArc (RA), Differding *et al* llevaron a cabo una comparación de la dosimetría planificada en ambos sistemas de RT con la técnica de DPBN, con la definición del GTV provista a partir de imágenes ¹⁸F-FDG-PET. La delineación de OAR fue llevada a cabo a partir de las imágenes CT. Los resultados del análisis mostraron que ambos TPS son capaces de realizar la planificación solicitada. Además, la utilización de imágenes PET/CT como punto de partida para la definición de volúmenes de refuerzos de radiación ha sido investigada en cáncer de esófago, pulmón, páncreas, próstata, cabeza y cuello, y cervical [34]. Muchos de los estudios clínicos en la actualidad utilizan un método manual, o un valor fijo de SUV para la delineación de sub-volúmenes en los que se hace un escalamiento de dosis por DPBC, y no a partir de otros parámetros radiómicos del volumen tumoral, como por ejemplo parámetros de forma o de textura [34].

Otro enfoque propuesto para el escalamiento de dosis, consiste en la adaptación del plan de tratamiento, no sólo mediante la modulación de la dosis por *dose painting*) sino además, a partir de la eficacia biológica. En este sentido, se utiliza como parámetro de eficacia biológica el control de la supervivencia de células tumorales de acuerdo a la transferencia lineal de energía (LET), que caracteriza a diferentes iones, dado que a mayor LET aumenta la probabilidad de generar daños directos al ADN. Este enfoque es el denominado LET *painting*, y se encuentra aún en el plano teórico, aunque podría aplicarse en instituciones que posean equipamiento de hadronterapia [35].

⁸Probablemente debido que el concepto es más próximo a la delineación de volúmenes de tratamiento tradicional, pero además porque la tecnología requerida para la prescripción de dosis en campos pequeños, así como el control de calidad que requieren, es desafiante.

En cuanto a la delineación del volumen tumoral a partir de imágenes PET/CT, éstas están siendo utilizadas tanto para la definición del GTV, como para cálculos relacionados al escalamiento de dosis. En el caso particular del CC, las imágenes anatómicas de MRI están siendo utilizadas para la braquiterapia guiada por imágenes, debido al alto contraste de esta técnica entre distintos tejidos blandos, especialmente en lo que respecta a la delineación de OAR [31]. En este sentido, la tomografía híbrida PET/MR tiene un gran potencial para la planificación de CC. Este caso es de interés debido a la captación fisiológica de ^{18}F -FDG en vejiga, ya que puede eclipsar la captación tumoral de CC, y también por ser uno de los cánceres más probables en nuestra región.

Las técnicas de definición del GTV a partir de las imágenes PET, deben ser aún evaluadas, y deben definirse criterios de consenso sobre la delineación de volúmenes tumorales. En este sentido, el consenso médico puede considerarse como una aproximación al contorno verdadero, disminuyendo la variabilidad interobservador. Especialmente, si los médicos corresponden a varias especialidades: radioterapia, medicina nuclear y diagnóstico por imágenes. Siempre que sea posible, además, se puede realizar la comparación entre el contorno delineado a partir de las imágenes metabólicas y la caracterización histopatológica del espécimen quirúrgico. Sin embargo, se deben tener en consideración para este caso: la deformación del espécimen luego de la excisión, el tiempo transcurrido entre la adquisición PET y la CX, y la incerteza asociada a la delineación manual del contorno histopatológico [6].

Capítulo 2

Diseño de un fantoma para la evaluación de métodos de segmentación PET

2.1. Introducción

Si bien en varios trabajos se ha mostrado que la delineación del GTV a partir de la imagen PET da como resultado un volumen menor que el obtenido al delinear el GTV utilizando la imagen CT, deberían seguirse estándares específicos para realizar esta comparación de forma cuantitativa [16]. No se ha desarrollado aún (o al menos no se ha definido un consenso) sobre el marco de evaluación de los diferentes métodos de segmentación de GTV a partir de imágenes PET [26].

En este sentido, el análisis de los métodos de segmentación en fantasmas permite una comparación precisa entre los volúmenes segmentados a partir de las imágenes PET, y los volúmenes reales [26]. Entre los fantasmas diseñados con este fin, se encuentran en la literatura los fantasmas físicos y los fantasmas numéricos.

Los fantasmas físicos tienen la ventaja de que las características físicas que determinan la resolución, ruido y atenuación no varían con el tiempo. De esta manera, puede asegurarse que el contorno verdadero no se modifique entre diferentes adquisiciones. En general, estos fantasmas se caracterizan por contener estructuras simples (como esferas o cilindros) con distribuciones de actividad uniforme. Esto se traduce en modelos sobresimplificados de la realidad. Sin embargo, estos modelos tienen algunas virtudes, entre las cuales se destaca la posibilidad de evaluar la robustez de los métodos en situaciones simplificadas [6]. Si bien existen algunos fantasmas que tienen estructuras un poco más complejas (no-esféricas) o que han incluido materiales para generar heterogeneidades, no pueden hacerlo de manera controlada y reproducible [20].

Se han propuesto diseños de fantasmas que evalúan modelos más cercanos a la reali-

dad, desde el punto de vista de la distribución de actividad. Estos fantomas se hicieron con materiales con distintos índices de absorción, y pueden proveer de elementos estructurales que estén por debajo de la resolución de PET. No obstante, tienen la limitación de que la distribución de actividad de radiofármaco no es controlada, con lo cual se desconoce el contorno verdadero [6].

Los fantomas virtuales, por otro lado, representan una forma económica y precisa de evaluar métodos de delineación de contornos PET. Generalmente, consisten en simulaciones computacionales que dan como resultado imágenes similares a las adquiridas en tomógrafos comerciales, y puede tenerse control sobre cada uno de los parámetros que respectan al diseño del fantoma (distribuciones de actividad, modelado del error, etc). En estos fantomas, se observan distintos niveles de complejidad en el diseño, y las imágenes simuladas no son siempre representativas de las características de la imagen PET en cuanto a ruido, resolución, etc [6].

Alternativamente, los estudios anátomo-patológicos permiten el análisis de la delineación de contornos a partir de la adquisición de imágenes PET, y de los volúmenes reconstruidos del espécimen quirúrgico. Estas comparaciones son tediosas debido a la preparación del tumor extraído. Además, están limitadas a pacientes y tumores que sean operables, con lo cual existe una variedad de patologías y características biológicas que quedan fuera de este tipo de análisis [26]. En lo que respecta a la delineación de contornos de GTV en pacientes, existe la limitación adicional de que los márgenes biológicos reales son en general desconocidos [6].

A la hora de evaluar algoritmos de segmentación sobre fantomas, la precisión resulta más importante que la reproducibilidad. En este contexto, se define la precisión como la exactitud con la que se representa el objeto tridimensional segmentado, en cuanto a forma, dimensiones y distribución de actividad de radiofármaco. Esto significa que desde el punto de vista de la precisión, no se espera que el algoritmo diferencie entre captación fisiológica y patológica del radiofármaco. Otro parámetro importante a la hora de evaluar los métodos de segmentación es la robustez, que en el marco de la delineación de volúmenes tumorales, se relaciona con la capacidad de generar volúmenes segmentados consistentes, independientemente de la variación de parámetros de la imagen inherentes a la adquisición, ruido, algoritmos de reconstrucción, etc, (ver *e.g.* Hatt *et al* [6]).

2.2. Diseño preliminar de un fantoma antropomórfico imprimible-3D

Se describe a continuación el proceso llevado a cabo para el diseño de un fantoma imprimible-3D, que permita la evaluación de diferentes métodos de delineación de

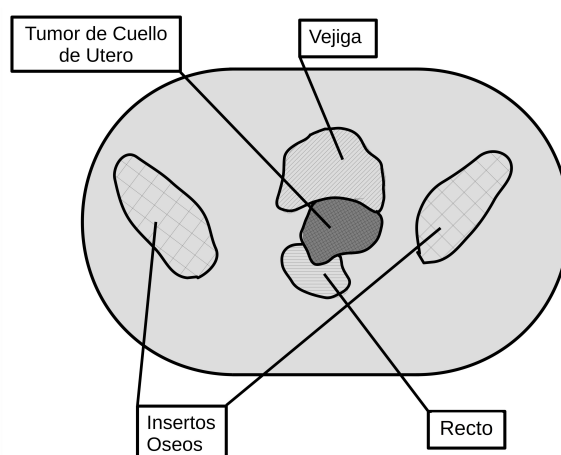


Figura 2.1: Esquema del diseño original del fantoma de pelvis femenina.

contornos tumorales en imágenes PET de distribuciones de actividad heterogénea. Las etapas seguidas en el diseño del fantoma estuvieron sujetas a la disponibilidad de recursos de impresión, así como al tiempo de ejecución de la tesis. Por este motivo, no pudieron concretarse los diseños originales en este período. Sin embargo, se considera que es importante reflejar en esta sección de metodología todas las etapas del proceso, dado que forman parte de la curva de aprendizaje realizada durante el semestre correspondiente a la tesis.

2.2.1. Fantoma de Pelvis Femenina

El CC constituye un desafío desde el punto de vista de la adquisición de imágenes ^{18}F -FDG-PET debido a la acumulación fisiológica de orina en la vejiga, que como se mencionó anteriormente, puede eclipsar tumores primarios de CC y metástasis de nódulos linfáticos en la región pélvica. Además, es uno de los cánceres con mayor incidencia en la región de Sudamérica, y la RT se aplica como tratamiento más frecuente en esta patología. Esto conlleva a que la casuística de RT de pacientes con CC sea amplia, por lo cual constituye una gran base de datos para realizar evaluaciones de algoritmos matemáticos de segmentación de imágenes PET con miras a la delineación de volúmenes tumorales de tratamiento.

Teniendo en cuenta los aspectos anteriores, se evaluó en un principio el diseño un fantoma 3D imprimible de pelvis femenina de las dimensiones del fantoma matemático de mujer adulta utilizado por el formalismo MIRD [36] o, de ser posible, con las dimensiones correspondientes a los diámetros medios latero-lateral y antero-posterior de la población femenina de Argentina. Para ello, se diseñó un modelo de encastre para la impresión de un fantoma 3D de pelvis que permitiera inyectar un fondo uniforme de actividad de ^{18}F -FDG, y además, el modelado de la distribución de actividad de ^{18}F -FDG en vejiga, nódulos linfáticos y tumores de cuello de útero. Se consideró además

la inclusión en el volumen del fantoma de insertos óseos correspondientes a la región pélvica. El diseño original se esquematiza en la figura 2.1.

Puede observarse en la figura la vista de un corte transversal, que corresponde al plano central del fantoma. Se visualizan además, los huecos de encastre de los diferentes insertos (óseos, vejiga, útero y recto). El diseño consiste en un cilindro de base elíptica y que es hueco por dentro, con una tapa en forma de plantilla en la que se ubican los diferentes órganos. La parte de arriba del fantoma, cierra de forma simétrica con la de la figura 2.1.

El motivo por el que cada uno de los órganos del fantoma se encastran por aparte es el de facilitar su llenado y la evaluación de distintos materiales que permitan una simulación de la distribución del radiofármaco más cercana a la real. De esta manera, puede evaluarse la robustez de distintos métodos de segmentación PET a partir de la comparación de las distribuciones de actividad de ^{18}F -FDG inyectada con las obtenidas a partir de la segmentación. Por otra parte, el fantoma es una aproximación a una pelvis real, que tiene números CT del orden de los correspondientes a los diferentes tejidos involucrados. También permite realizar mediciones de dosis al colocar dosímetros en diferentes ubicaciones del mismo.

Debido a la introducción en INTECNUS de un laboratorio de bioingeniería, y a las características de la impresora 3D disponible, se evaluaron diferentes materiales plásticos de impresión. También se tuvieron en cuenta otros materiales que tuvieran números CT similares a las de los tejidos que se quieren simular. Para ello, se determinó un espectro de CT con filtración inherente similar a la del tomógrafo CT GE OPTIMA 660 de INTECNUS, a partir del programa SPECTR [37]. El espectro obtenido y los números CT calculados para los distintos materiales tenidos en cuenta, se muestran en la figura 2.2 y en la tabla 2.1, respectivamente. En tanto, los números CT calculados para los diferentes materiales analizados, en comparación con los correspondientes a los tejidos que reemplazan se muestran en la tabla 2.1.

Para calcular los números CT de los diferentes materiales, se hizo una búsqueda en internet de las composiciones y densidades de cada uno de ellos¹. Luego, mediante la ecuación 2.1 y los valores de los coeficientes de atenuación totales de cada uno de estos materiales, extraídos de XCOM [44], se calcularon los valores CT para el espectro de la figura 2.2.

El número CT de cada material fue calculado como (ver *e.g.* [45]):

$$CT_{number,x} = \frac{\mu_x - \mu_w}{\mu_w} \times 1000$$

$$\mu_x = \sum_i \mu_{i,x}(E_i) \times p_i(E_i)$$
(2.1)

¹Ver [39]-[43] para las composiciones de plásticos de impresión 3D.

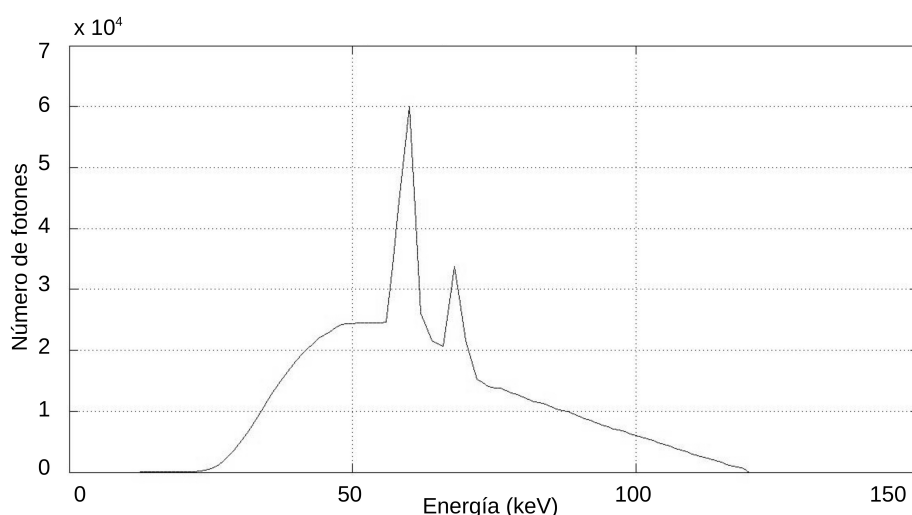


Figura 2.2: Espectro estimado a partir del programa SPECTR [37] para el tomógrafo CT GE OPTIMA 660. La filtración considerada, de acuerdo a las normas internacionales de ICRU [38] son: 8,3 mm Al (filtración inherente) y 2 mm Al - 0.1 mmCu (filtración adicional).

Tabla 2.1: Valores de números CT calculados para diferentes materiales que simularían, en el fantoma, distintos tejidos del cuerpo humano. En particular, los tejidos blandos se reemplazan por agua. Los datos de la tabla fueron calculados a partir del espectro de la figura 2.2, mediante la ecuación 2.1 con los datos del coeficiente de atenuación disponibles de XCOM [44].

Números CT			
Material Propuesto		Tejido que reemplaza	
PLA (70 %)	70	Agua	0
ABS	65		
HIPS	32		
Hidroxiapatita (10 %) + Almidón de Maíz (90 %)	847	Hueso	700-1000
Yeso	654		

donde E_i y p_i son la energía y la probabilidad de emisión de los fotones del espectro de la figura 2.2, μ_x es el coeficiente de atenuación lineal para la energía E_i y el material de composición x (calculado en XCOM [44]), y w , a y x hacen referencia al agua, al aire y al material (o tejido) x .

2.2.2. Fantoma de Esferas para cuantificación en PET

A causa de la complejidad de la impresión² del diseño de pelvis mostrado en la sección 2.2, se evaluó la factibilidad de imprimir otro fantoma más simplificado. El diseño del nuevo fantoma, tendría el mismo sistema de encastre, pero los órganos de la pelvis serían reemplazados por esferas de actividad uniforme. En la figura 2.3 pueden

²Debido al tiempo de impresión requerido.

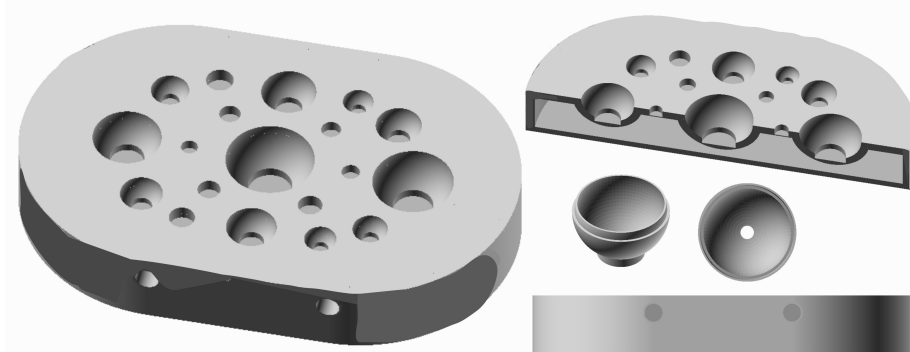


Figura 2.3: Diseño del fantoma de esferas para calibración y garantía de calidad PET. Los diámetros de las esferas decrecen paulatinamente desde un diámetro de 5 cm hasta un diámetro de 3 mm, que es del orden de la resolución del tomógrafo híbrido PET/CT de INTECNUS.

observarse algunas vistas del fantoma, exportadas del programa CAD³, que es gratuito y posee una multiplataforma, utilizado para diseñarlo. En tanto, en el apartado A.1 del apéndice A, se encuentran los detalles de la geometría implementada.

El diámetro interior de las esferas va desde 5 cm hasta 3 mm, que es el orden de la resolución del tomógrafo híbrido GE Discovery 710 PET/CT de INTECNUS (con tecnología ToF-PET). Entre los distintos diámetros de las esferas, se encuentran esferas de las dimensiones del fantoma NEMA de calidad de imagen (de 18.5, 11, 8.5, 6.5 y 5 mm de radio). Las dimensiones de las esferas consideradas, permiten evaluar lesiones hioermetabólicas de distintas características. Entre ellas, las esferas de mayor diámetro, pueden utilizarse para la evaluación de índices de heterogeneidad y para la delineación de volúmenes tumorales con captación heterogénea de radiofármaco, mientras que las esferas pequeñas podrían servir para evaluar la *performance* del equipo en metástasis ganglionares.

Además, pueden realizarse adquisiciones de imágenes en frío y en caliente, dado que el interior del fantoma es hueco y cada esfera se carga por separado. Por último, el diseño permite evaluar: los efectos de volumen parcial en lesiones pequeñas (del orden de la resolución del tomógrafo), la *performance* del tomógrafo para diversos niveles de ruido de fondo (al adquirir imágenes con diferente relación señal-ruido), y calcular tiempos de adquisiciones tardías que falicitarían ver lesiones pequeñas y medianas eclipsadas por distribuciones de actividad elevada de acuerdo a modelos biocinéticos de radiofármacos (como es el caso del CC y la distribución en vejiga de ¹⁸F-FDG).

Debido al tamaño de la matriz de impresión disponible en el laboratorio de bioingeniería de INTECNUS ($20 \times 20 \times 20$) cm³, debió diseñarse una forma de reducir el tamaño de las piezas a imprimir, dado que el fantoma completo tiene 32 cm de diámetro latero-lateral y 20 cm de diámetro antero-posterior en su posición de adquisición.

³Openscad, <http://www.openscad.org/>

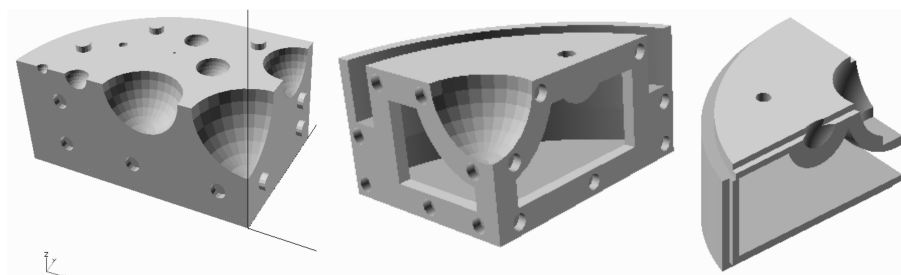


Figura 2.4: Cronología de las modificaciones al diseño de encastre de las piezas en las que se dividió el fantoma de esferas de cuantificación PET.

El fraccionamiento de las piezas, trajo aparejado el problema de un sistema de encastre que cumpliera la función de mantener las piezas unidas de forma que las mismas no se separaran. También se debía garantizar que no hubieran filtraciones del líquido contenido, ya que se trata de material radiactivo.

Con el fin de lograr un diseño 3D imprimible, se dividieron los cilindros inferior y superior del fantoma en 20 partes, cuyo sistema de encastre fue modificado de acuerdo a la experiencia del personal del laboratorio de bioingeniería de INTECNUS. La forma de encastre varió cronológicamente como se muestra en la figura 2.4, de izquierda a derecha, pasando de un sistema de encastre "tipo lego" a uno en "L".

El modelo de la izquierda fue reemplazado debido a que, sin importar cuál fuera la cara base de impresión, el sistema lego de encastre macho/hembra implicaba imprimir en 3D con ángulos de más de 45° , lo cual no pudo conseguirse con la precisión necesaria para asegurar un encastre con espacio reducido. Esto se debe a que la impresión 3D funciona como un sistema de pegado capa por capa, y requiere de al menos una línea de filamento para sostener el diseño. Por este motivo, si una estructura de impresión queda en el aire (vista desde la cara base de impresión), como sucede por ejemplo con las piezas de encastre macho de la cara lateral del diseño de la izquierda, el *software* de impresión 3D soluciona la angulación a más de 45° mediante un andamiaje de impresión, denominado "estructura de soporte". Este sistema funciona tal y como se hace al construir un andamiaje para refaccionar estructuras colgantes como son, por ejemplo, las líneas y telesillas de las pistas de *ski* del cerro Catedral. En tanto, el modelo del medio fue reemplazado por el de la derecha, debido a que se generaba una estructura de soporte por los rebordes de las caras laterales.

Puede observarse además en la figura 2.5 que las esferas también tienen el mismo diseño de encastre en "L" y que además tienen una base cilíndrica. Esta base, por un lado provee de estabilidad a la esfera a la hora del llenado con material radioactivo o con agua, y por otro, evita ángulos mayores a 45° en la impresión 3D. Además, se visualiza a la derecha de la figura 2.5 el diseño para la impresión de las esferas más pequeñas (de diámetro menor a 1 cm). La precisión de la impresora disminuye cuando

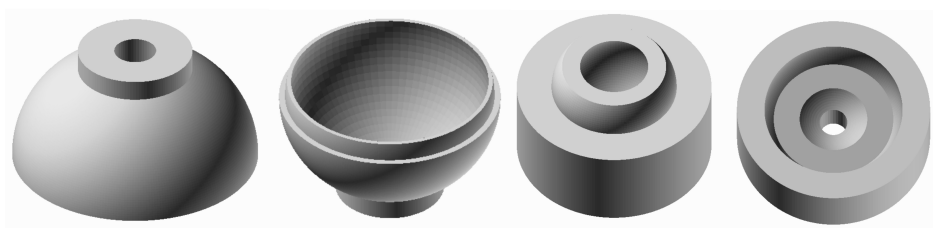


Figura 2.5: Diseño de las partes superior e inferior de las esferas para el fantoma de cuantificación PET. A la izquierda, diseño de impresión de las esferas de diámetro mayor a 1 cm. A la derecha, se muestra el diseño de esferas de menos de 1 cm de diámetro.

se quieren lograr curvas u objetos de corte circular. Esto se debe principalmente a que se requiere un número de vueltas de filamento mínimo a la hora de imprimir objetos de corte circular. Por ello, se cambió la estructura esférica exterior por una estructura cilíndrica. De esta manera, en lugar de "construir círculos cada vez más grandes" la impresora debe "dejar espacios circulares vacíos cada vez más grandes", lo que facilita la impresión. También pueden observarse en la figura 2.5 los orificios para el llenado de las esferas, para lo cual se consideraron dos sistemas: un sistema de tapones⁴ para las esferas más grandes (y también para las bases de los fantomas), y otro sin tapón que utilice los efectos de capilaridad como sistema anti-derrame.

Una vez definido el diseño, se calculó la cantidad de material necesario para la impresión del fantoma, tras lo cual se presupuestó. Debido además a que el fantoma está diseñado para ser utilizado en una instalación de Medicina Nuclear, se determinó que el material a imprimir fuera PLA transparente; material que no se encontraba disponible en la ciudad de Bariloche, demorando un mes en llegar a INTECNUS. Dados el acotado tiempo de ejecución de este trabajo, las demoras correspondientes a la llegada del material de impresión, y los tiempos de impresión 3D, el fantoma de esferas para cuantificación PET debió descartarse.

2.3. Modificaciones del diseño preliminar de acuerdo a la factibilidad de la impresión

A causa de los motivos descritos en la sección anterior, se diseñó un nuevo fantoma para la adquisición de imágenes de captación heterogénea de PET. Uno de los mayores obstáculos para modificar el diseño estuvo relacionado con el tiempo de impresión. Esto fue minimizado a través de las siguientes acciones:

- Reducir el tamaño del fantoma,
- Simplificar el diseño,

⁴Utilizados en frascos de vacunas y vitaminas.

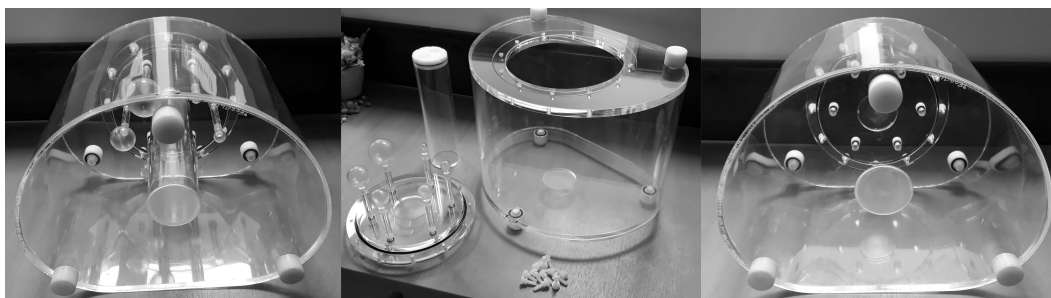


Figura 2.6: A la izquierda se muestra el fantoma NEMA de calidad de imagen con el inserto de pulmón y las esferas NEMA colocados en su posición normal. En el centro, puede visualizarse el sistema de encastre del inserto de pulmón así como de las esferas. A la derecha, el fantoma sin las esferas ni el inserto de pulmón.

- Minimizar la cantidad de piezas a imprimir,
- Utilizar, como fantoma de soporte, el fantom a NEMA de calidad de imagen.

A partir de estas acciones, se definió un nuevo modelo de fantoma que utiliza el fantoma NEMA de calidad de imagen sin las esferas ni el inserto de pulmón (ver figura 2.6). Al extraer dichos elementos del fantoma, queda vacío en su interior, permitiendo la inserción de estructuras que pueden sujetarse a la base y tapa de dicho fantoma haciendo uso del sistema de encastre cilíndrico del inserto de pulmón.

De esta manera, se diseñaron cinco posibles insertos para incluir en el fantoma con un sistema de encastre cilíndrico apilable. De este modo, pueden adquirirse imágenes de varios insertos a la vez, lo cual agiliza la adquisición, a la vez que reduce la actividad de ^{18}F -FDG necesaria para lograr las concentraciones deseadas en cada estructura del fantoma.

Los esquemas de los cortes transversales a la altura del plano central de los cinco insertos diseñados, se muestran en las figuras 2.7a a la 2.7e. Cada uno de los diseños tiene un propósito diferente. Por ejemplo, en el inserto de la figura 2.7a, el objetivo es el de adquirir una imagen con características similares a la de la pelvis femenina. Es por ello, que el mismo está basado en la figura 2.1, con dimensiones proporcionales a las de los órganos de dicha región anatómica.

Los insertos de las figuras 2.7b y 2.7c sirven para evaluar lesiones hepáticas e infiltraciones. Para lograr esto, el inserto hepático, que es un inserto vacío, se rellena con distintos materiales para así obtener un fondo de captación ruidoso y una o más lesiones de materiales con índices de captación indefinida. El inserto que simula infiltraciones tiene una estructura de cámaras, cada una de las cuales puede llenarse con ^{18}F -FDG de forma separada. De esta forma, pueden lograrse diferentes patrones de captación, y así valorar diferentes situaciones que dificultan la delineación de los volúmenes tumorales, como eclipsamientos, efectos de volumen parcial, etc. Además permitiría evaluar la robustez de los algoritmos de segmentación PET ante infiltraciones en tejidos sanos.

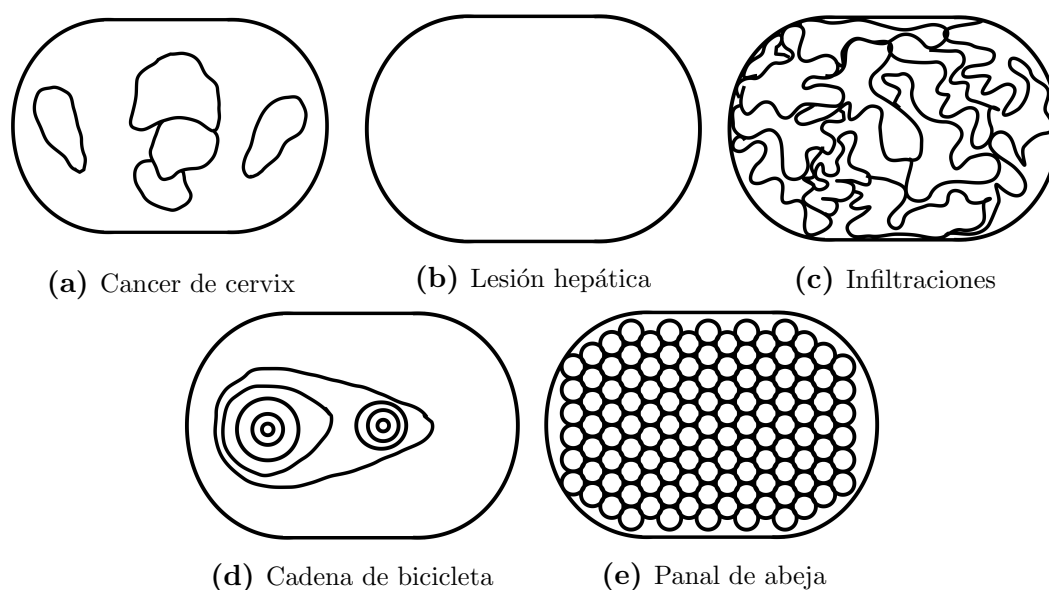
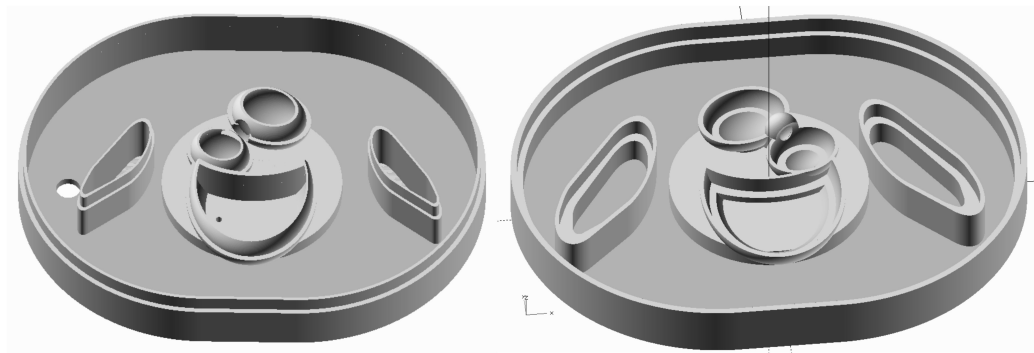


Figura 2.7: Esquemización de los diseños de insertos para fantoma NEMA de calidad de imagen.

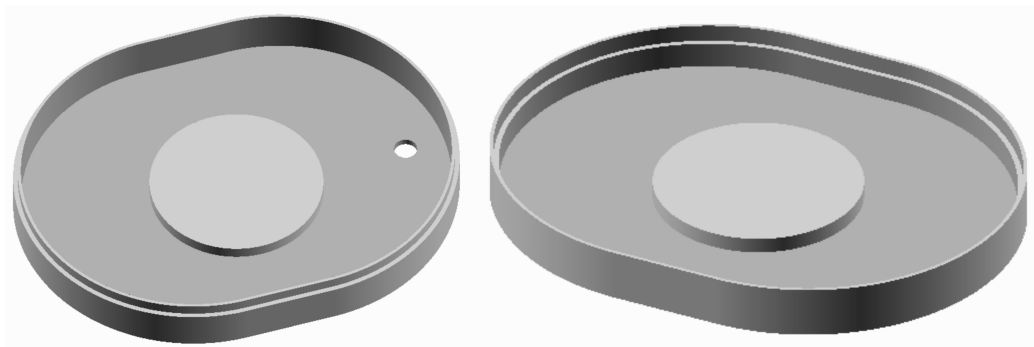
En cuanto a los insertos de las figuras 2.7d y 2.7e, las distribuciones de las estructuras presentes pueden servir para establecer de forma controlada captaciones heterogéneas de ^{18}F -FDG. Esto se logra inyectando diferentes concentraciones de ^{18}F -FDG en cada una de las cámaras, lo que permite lograr patrones de captación que responden, por ejemplo, a necrosis tumoral al dejar cámaras internas sin material radioactivo.

De estos diseños, se eligieron tres de acuerdo a la disponibilidad de recursos, tanto de material, como de tiempo de impresión. Teniendo en cuenta estos aspectos, se determinó que los diseños más factibles de imprimir eran los de las figuras 2.7a, 2.7b y 2.7d. Estos diseños son los más sencillos en cuanto a estructuras, curvaturas y cantidad de material requerido para la impresión.

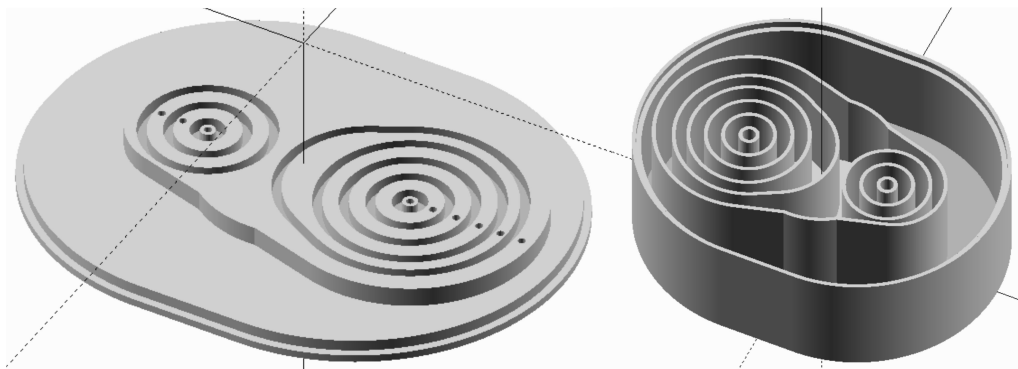
Se diseñaron los insertos basados en los esquemas que se muestran en la figura 2.7a, 2.7b y 2.7d, con el mismo programa CAD. Las vistas correspondientes a estos diseños se muestran en las figuras 2.8a-2.8c. Tanto las dimensiones de los insertos, así como los detalles de las geometrías utilizados para cada uno de los diseños se especifican en la sección A.2 del apéndice A.



(a) Cancer de cervix



(b) Lesión hepática



(c) Cadena de bicicleta

Figura 2.8: Vistas de los los insertos seleccionados, exportados por el programa CAD en el que se diseñaron.

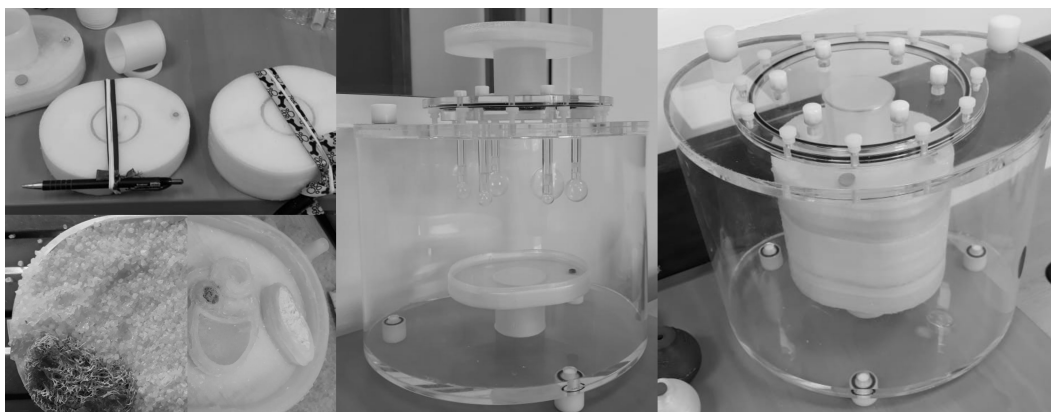


Figura 2.9: Pruebas de filtraciones de agua (centro), sellado (arriba izquierda), llenado de estructuras con distintos materiales que simulan captaciones heterogéneas (abajo izquierda) y posicionamiento de los insertos diseñados dentro del fantoma NEMA de calidad de imagen para la adquisición de imágenes PET/CT (derecha).

2.4. Adquisición de imágenes ^{18}F -FDG PET/CT del fantoma

Para la adquisición de imágenes del fantoma NEMA de calidad de imagen con los insertos diseñados en este trabajo, se utilizó, tal como se mencionó en secciones anteriores, un sistema de encastre con cilindros, como puede observarse a la derecha de la figura 2.9. Para ello, debieron pegarse y prensarse los insertos, además de agregar en cada una de las estructuras los materiales de heterogeneidad de captación de radiofármaco seleccionados previamente (ver fig. 2.9 izquierda -arriba y abajo, respectivamente-). Además, se hicieron diversas pruebas de filtración de agua, de cada parte de los insertos por separado, así como de los insertos sellados y pegados.⁵

En tanto, la selección de los materiales de heterogeneidad se hizo a partir de las imágenes CT de diferentes materiales que pudieran generar diferentes grados de captación debido a distintos índices de absorción de agua. En este sentido, se muestran en la figura 2.10 las imágenes adquiridas con el tomógrafo CT de Planificación GE Discovery CT590 RT con diferentes ventanas que se aclaran en el efígrafe de cada una de las figuras. Para realizar la adquisición de las imágenes CT mostradas en la figura 2.10, se ubicaron muestras de los diferentes materiales en el inserto de pulmón del fantoma NEMA de calidad de imagen, como se observa en las figuras 2.10g y 2.10h.

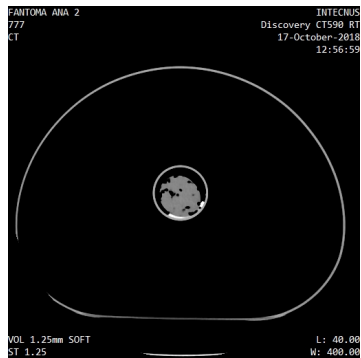
⁵Para el sellado y pegado de las piezas, se utilizó sellador.



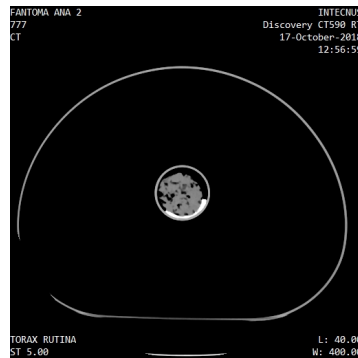
(a) Algodón
Ventana: Pulmón

(b) Esponja vegetal
Ventana: Ósea

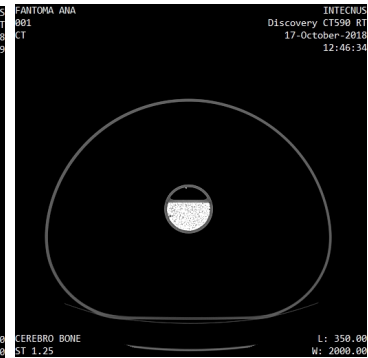
(c) Esponja vegetal
Ventana: Cerebro



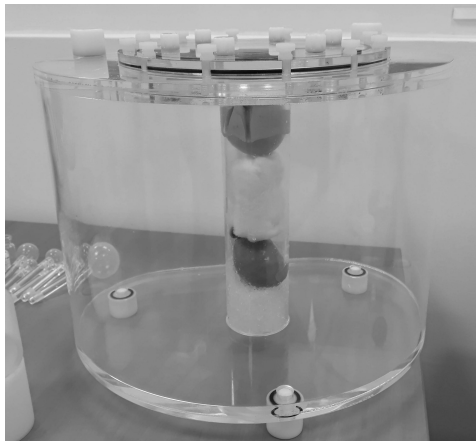
(d) Gel de plantas
Ventana: Tejido Blando



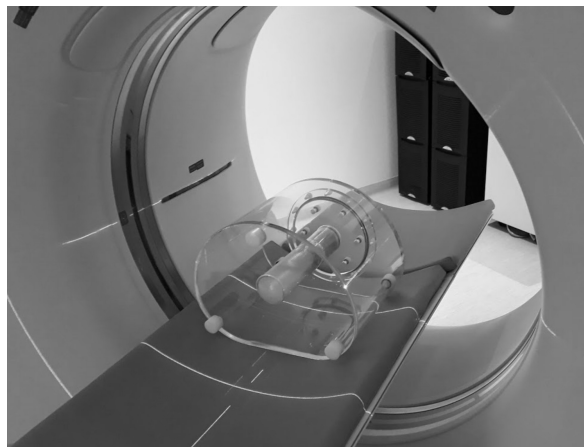
(e) Gel de plantas
Ventana: Pulmón



(f) Sales aromáticas
Ventana: Ósea



(g) Disposición de las muestras de material dentro del fantoma NEMA de calidad de imagen.



(h) Posicionamiento del fantoma NEMA para la adquisición de las imágenes CT.

Figura 2.10: Cortes axiales correspondientes a la adquisición CT de diferentes materiales evaluados para simular captaciones heterogéneas. Posicionamiento del fantoma dentro del escaner junto al inserto de pulmón que contiene los distintos materiales.

Tabla 2.2: Valores de SUV_{mean} medidos en imágenes PET/CT de las regiones anatómicas de interés. A la derecha de los valores de SUV_{mean} medidos en lesiones, se agregan los del tejido sano circundante.

* Las imágenes utilizadas fueron extraídas de FUESMEN.

Valores de SUV_{mean} de diferentes estructuras								
Vejiga			Lesiones hepáticas			Lesiones pévicas		
Paciente A	–		Paciente A	3.70	1.20	Paciente A	–	
Paciente B	10.58		Paciente B	5.06	1.50	Paciente B	–	
Paciente C	10.60		Paciente C	–		Paciente C	2.80	0.32
Paciente D	10.43		Paciente D	2.60	0.45	Paciente D	1.40	0.20
Paciente E	–		Paciente E	–		Paciente E	5.50	0.30
Valor medio	10.54		Valor medio	3.79		Valor medio	3.23	

2.5. Armado del fantoma para la adquisición de las imágenes PET con ^{18}F -FDG

Para definir las actividades a inyectar en cada región, se determinaron los valores de SUV de diferentes órganos del cuerpo humano a partir de los valores medios (SUV_{mean}) de imágenes PET/CT adquiridas en FUESMEN⁶. Los valores de SUV_{mean} definidos de esta manera para distintas estructuras se muestran en la tabla 2.2.

La ecuación que permite calcular el valor de SUV (ver *e.g.* [46]), es:

$$SUV = \frac{r}{a/w} \quad (2.2)$$

donde r es la concentración de actividad de la región de interés (ROI) seleccionada, a es la actividad de radiofármaco inyectada y w es el peso del paciente o del fantoma.

De esta forma, conociendo la actividad inyectada, el peso del fantoma y el SUV_{mean} de las diferentes regiones de interés, pueden calcularse los valores de concentración de actividad de radiofármaco que debe suministrarse a cada volumen. Si además se tiene en cuenta el volumen v de la estructura en cuestión, puede determinarse la actividad que se requiere inyectar a cada estructura. Teniendo en cuenta el momento de inyección (t_{iny}) y sabiendo que en el momento de la adquisición (t_{adq}) se requiere de cierta actividad (a_{adq}), esto se puede calcular a partir de la ecuación de decaimiento radiactivo y de la ecuación 2.2:

$$a_x = v_x \times SUV_x \times f_{dec}(t_{adq}, t_{iny}) \times \left[\frac{a(t_{adq})}{w} \right] \quad (2.3)$$

$$r_x = \frac{a_x}{v_x} \quad f_{dec} = \exp \left[\frac{\ln 2}{T_{1/2}} \times (t_{adq} - t_{iny}) \right]$$

⁶Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Se agradece a FUESMEN por el aporte de estas imágenes.

donde el subíndice x representa una estructura determinada, f_{dec} es el factor de decaimiento de la fuente debido al tiempo transcurrido entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de las imágenes, y $T_{1/2}$ es el tiempo de vida media del radioisótopo, que en el caso del ^{18}F es $T_{1/2} = 109.7$ min.

Capítulo 3

Desarrollo de una herramienta semi-automática para la evaluación de algoritmos de delineación de volúmenes-PET para RT

3.1. Introducción

Como se mencionó anteriormente, existe un creciente interés en cuanto a la delineación de los volúmenes tumorales a partir de imágenes metabólicas. El interés se da tanto desde el punto de vista clínico, como desde el punto de vista físico-matemático-computacional. En este sentido, la investigación médica se ha centrado en la evaluación de los resultados clínicos de la demarcación de volúmenes a partir de la imagen PET, y en determinar en qué patologías esta demarcación resulta beneficiosa para el paciente. En tanto, la investigación físico-matemático-computacional se ha centrado en el desarrollo de algoritmos de segmentación de la imagen PET a partir de la extracción de características de la imagen y de las lesiones, como por ejemplo: textura, forma, o distintos parámetros de SUV. Ambos enfoques aportan al desarrollo de nuevas herramientas que se evalúan en la actualidad, mediante ensayos clínicos, en numerosas instituciones y que han dado lugar a la hipótesis de control tumoral a partir de otras técnicas de escalamiento de dosis dentro del volumen tumoral: DPBC y DPBN.

Debido a la gran cantidad de trabajos publicados en revistas internacionales de esta temática, se hizo una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de publicaciones científicas y en revistas de temáticas específicas relacionadas a este trabajo. Con este propósito, se buscaron los siguientes términos y palabras claves:

- uterine cancer,

- cervical cancer,
- PET,
- PET/CT,
- FDG,
- FDG/PET,
- RT planning,
- PET volume delineation,
- MTV PET,
- GTV PET,
- PTV delineation,
- anthropomorphic phantoms,
- nuclear medicine phantoms,
- 3D-printing materials & phantoms, y
- heterogeneity phantoms.

en PubMed, NCBI, *ScienceDirect*, Springer, *Medical Physics*, *Physics in Medicine and Biology*, el *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, el *Journal of Nuclear Medicine*, en *Radiation Oncology* y en el *European Journal of Nuclear Medicine*, entre otros. De entre los trabajos que aparecieron como resultado de la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron 98 trabajos de acuerdo a la temática tratada, de modo que fuera consistente con la tesis.

Luego, se agregaron a la base de datos, los trabajos recomendados inicialmente para iniciar este trabajo (25, totalizando 123 trabajos), y se hizo una nueva selección sobre esta base. En esta última etapa, se priorizaron los trabajos más actuales y se eliminaron aquellos que trataban versiones preliminares del mismo algoritmo de segmentación, dejando un total de 57 trabajos a analizar. En la figura 3.1 se muestra en forma de digramas de Venn la distribución de temáticas que tratan los distintos trabajos analizados. Es en esta base de datos de trabajos en la que se basó el criterio de selección de los métodos de segmentación utilizados para la evaluación.

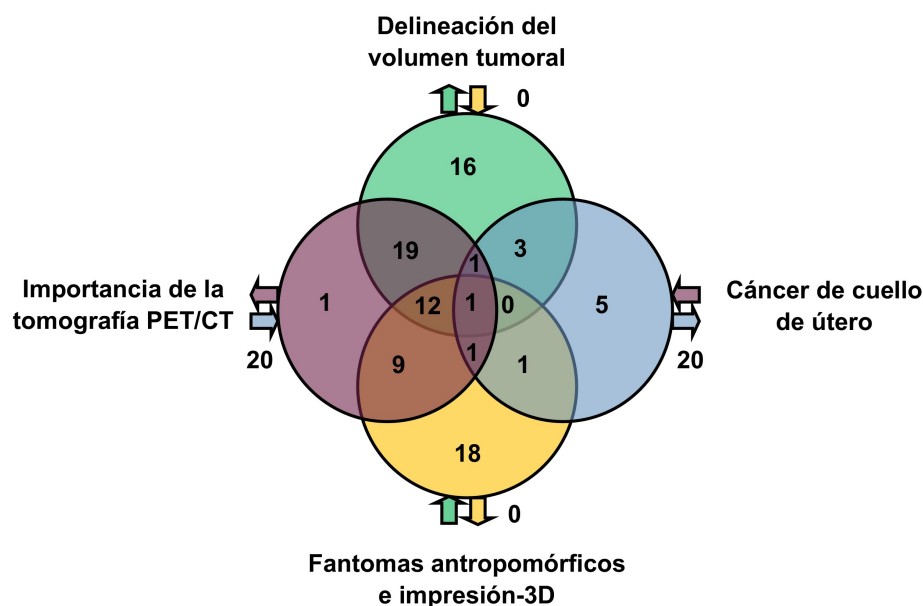


Figura 3.1: Distribución de los trabajos resultantes de la búsqueda bibliográfica realizada para el desarrollo de este trabajo.

3.2. Análisis de los diferentes métodos de delineación de volúmenes PET

En la descripción del *review* llevado a cabo por Hatt *et al* [6], pueden clasificarse los métodos de segmentación PET en:

- métodos de umbralación fija y adaptativa mediante valores de SUV,
- métodos avanzados de segmentación, entre los cuales figuran la segmentación por gradiente, por crecimiento de regiones, estadísticos, por textura (o heterogeneidad) y por *machine learning*, y
- métodos y algoritmos variados implementados por *softwares* comerciales para ser utilizados en equipamientos híbridos, y que generalmente se caracterizan por ser supervisados.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica llevada a cabo en este trabajo, se adjuntan en la tabla 3.1 los diferentes métodos de segmentación analizados, junto con las distintas patologías en los que fueron aplicados.

Tabla 3.1: Recopilación de métodos de segmentación PET basada en la búsqueda bibliográfica realizada en este trabajo. Se agrega una escueta descripción del método utilizado, además de la patología en la que fue evaluado.

Umbralación Fija		
Paulino <i>et al</i> [47]	Por valor de SUV, $SUV > 2.5$	Pacientes con HNC
Miller y Grisby [48]	Por valor porcentual de SUV_{max} , (40 %)	Pacientes con CC
Ma <i>et al</i> [49]		
Lazzari <i>et al</i> [14]		
Withofs <i>et al</i> [50]	Por valor porcentual de SUV_{max}	Carcinoma rectal
Umbralación Adaptativa		
Biehl <i>et al</i> [51]	Por valor porcentual de SUV_{max} (> 5 cm, 15 %; > 3 cm y < 5 cm, 24 %, y < 3 cm, 42 %)	Pacientes con NSCLC
Chung <i>et al</i> [52]	Por relación SUV_{back}^{tumor}	Pacientes con CC
Daisne <i>et al</i> [53]		Pacientes con HNC
Schaefer <i>et al</i> [54]		Fantomas y P. Cáncer de Pulmón
Hatt <i>et al</i> [55]		Patologías cancerígenas en general
Modelado matemático del ruido, adquisición o reconstrucción de imágenes		
Hoetjes <i>et al</i> [56]	Por corrección de volumen parcial	Patologías cancerígenas en general
Delineación Manual		
Kachnic <i>et al</i> [57]		Pacientes con Cáncer anal
Rusten <i>et al</i> [58]		
Altazi <i>et al</i> [21]		
Han <i>et al</i> [59]		
		Pacientes con CC

Oh <i>et al</i> [22]	Cáncer de páncreas Patologías cancerígenas en general HNC	Gradiente
Nam <i>et al</i> [28]		
Parlak <i>et al</i> [60]		
Birk-Christensen <i>et al</i> [18]		
Wu <i>et al</i> [25]		
van den Bosch <i>et al</i> [32]		
Geets <i>et al</i> [24], [61]	HNC	Textura/Heterogeneidad
Differding <i>et al</i> [33]		
Naqa <i>et al</i> [62]	Patologías cancerígenas en general	
Jaouen <i>et al</i> [63]		
Zhang <i>et al</i> [30]	Cáncer de esófago	
Dewalle-Vignion <i>et al</i> [26]	Patologías cancerígenas en general	A partir de distintos índices estadísticos A partir de umbralación y adaptativa, basada en la relación SUV_{bck}^{tumor} Heterogeneidad basada en diferentes valores de SUV Heterogeneidad a partir de métodos estadísticos de realce de contraste Comparaciones entre distintos métodos
Carles <i>et al</i> [64]	Fantomas	
Berthon <i>et al</i> [20]	Pacientes con CC	
Mu <i>et al</i> [9]	Patologías cancerígenas en general	
Hofheinz <i>et al</i> [65]	Fantomas y Pacientes de distintas patologías cancerígenas	
Nioche <i>et al</i> [66]	Pacientes con LACC	
Reuzé <i>et al</i> [67]		

Niyazi <i>et al</i> [15]	Umbralación fija porcentual de SUV_{max} , y Delineación manual	Patologías cancerígenas en general
Upasani <i>et al</i> [19]	Métodos de umbralación fija	Pacientes con CC
Kao <i>et al</i> [16]	con distintos porcentajes de SUV_{max}	Pacientes con HNC
Bayne <i>et al</i> [27]	Métodos de umbralación fija por porcentaje de SUV_{max} y de SUV	Pacientes con CC
Vees <i>et al</i> [23]	Métodos de umbralación adaptativa, y delineación manual PET/CT/MRI	Pacientes con Carcinomas ginecológicos
Nestle <i>et al</i> [68]	Métodos de umbralación fija, y adaptativa	Pacientes con NSCLC
Métodos supervisados		
Bundschuh <i>et al</i> [29]	<i>Clustering</i> supervisado para correcciones de volumen parcial de nódulos linfáticos	Patologías cancerígenas en general

De acuerdo a lo expresado en la tabla 3.1, se seleccionaron métodos de varias categorías para implementar la herramienta de evaluación de contornos tumorales. Los algoritmos fueron elegidos de la tabla de acuerdo a los resultados obtenidos por los autores, así como por la factibilidad de llevarse a cabo. En este sentido, se optó por los métodos de:

- Umbralación por SUV, basado en los valores umbralación que se utilizaron en los trabajos de Paulino *et al* [47], Nioche *et al* [66], Upasani *et al* [19], Bayne *et al* [27], Kao *et al* [16] y Nestle *et al* [68].
- Umbralación por valor porcentual de SUV_{max} , de acuerdo a los valores observados en los trabajos de Miller y Grisby [48], Lazzari *et al* [14], Withofs *et al* [50], Biehl *et al* [51], Niyazi *et al* [15], Bayne *et al* [27] y Nestle *et al* [68].
- Gradiente a partir del algoritmo propuesto por Geets *et al* [24], [61].
- Umbralación adaptativa, basada en la relación SUV_{bck}^{tumor} , de acuerdo a los algoritmos propuestos por Chung *et al* [52], Daisne *et al* [53], Hatt *et al* [55] y Hofheinz *et al* [65].

Para el desarrollo e implementación de la herramienta de evaluación, se debieron tener en cuenta tres etapas: la primera respecto a la importación de las imágenes DICOM, la segunda en cuanto a la programación del método de segmentación seleccionado sobre los datos de los píxeles, y la tercera, que corresponde a la exportación de los datos en forma de imágenes DICOM nuevamente. A continuación se describen cada una de ellas. En la figura 3.2 se esquematiza el proceso de gestión de datos y segmentación de imágenes PET.

3.3. Desarrollo de la herramienta de segmentación de imágenes PET

La implementación de los diferentes métodos de segmentación se realizó mediante el lenguaje de programación *python*¹, debido a que es un código libre, además de que posee librerías sofisticadas de procesamiento de imágenes DICOM. Adicionalmente, existen múltiples foros en la *web* con ejemplos de la utilización de cada una de estas librerías.²

¹Información, guías de uso para principiantes y desarrolladores de *software*, y descargas en <https://www.python.org>.

²Se destacan al respecto Stack Overflow <https://stackoverflow.com> y GitHub <https://github.com>.

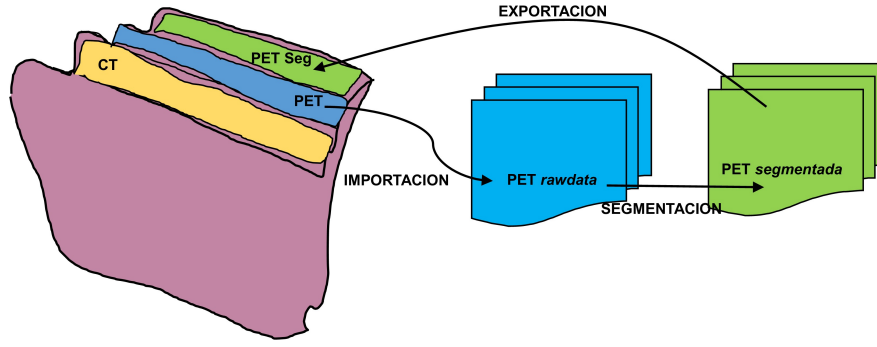


Figura 3.2: Esquema del funcionamiento y gestión de datos de la herramienta desarrollada para la segmentación de imágenes PET. Se muestran las etapas de importación de las imágenes adquiridas PET, de segmentación y de exportación de las imágenes PET segmentadas.

Tabla 3.2: Tags del header DICOM de la imagen PET relevantes para este trabajo³

Nombre	Tag	Nivel	Descripción
Radionuclide Total Dose	(0018,1074)	3	Dosis de radiofármaco administrada en el momento de inyección del mismo: t_{iny} .
Patient's Weight	(0010,1030)	3	Peso del paciente, en kg.

En las siguientes subsecciones, se describe la implementación de los códigos de cada etapa del procesamiento, mientras que los detalles de los mismos pueden encontrarse en el apéndice B. Cabe aclarar además que debido al tiempo disponible, no fue posible implementar en este trabajo el algoritmo de gradiente de Geets *et al* [24] y [61].

3.3.1. Importación de las imágenes PET adquiridas

En lo que respecta a la importación de las imágenes, se implementó un código que tiene como *input* una carpeta que contiene la serie de imágenes adquiridas PET en formato DICOM. Como *output*, una lista definida por un índice que corresponde a cada imagen de la serie, de los datos crudos de píxeles de las imágenes. Los detalles del código de importación se encuentran en la sección B.1 del apéndice.

Además, se extraen de los header DICOM los valores de ciertos Tags, que contienen información relevante para la transformación de los valores de los píxeles, que son adimensionales, a valores de concentración de actividad para pasarlos luego a SUV.

Los Tags utilizados para determinar parámetros relevantes de la imagen PET, como son la actividad inyectada y el peso del paciente, se resumen en la tabla 3.2.

Una vez obtenida la lista de *rawdata* de la serie PET, se la procesa para la segmentación de cada una de las imágenes.

3.3.2. Segmentación de las imágenes PET importadas

A partir de la lista de *rawdata* de las imágenes adquiridas PET, se aplican las operaciones booleanas de segmentación,

$$SEG_{PET} = \begin{cases} 1 & , \text{ True} \\ 0 & , \text{ False} \end{cases} \quad (3.1)$$

donde *True* y *False* dependen del algoritmo implementado.

En el caso de los métodos de segmentación utilizados en este trabajo, se determinan los valores verdaderos de la imagen segmentada PET a partir de las operaciones matemáticas de las ecuaciones 3.2-3.4. En este sentido, para el método de umbralación a partir de valores absolutos de SUV, la operación matemática que define el volumen de la imagen segmentada verdadera es:

$$True = \{(x, y, k)\} \text{ tq. } SUV_{PET}(x, y, k) > SUV_{umbral} \quad (3.2)$$

donde SUV_{umbral} es el valor de SUV que define el umbral de segmentación de la imagen PET, (x, y, k) son las coordenadas (x, y) del píxel dentro de la imagen indexada k -ésima.

Para el algoritmo de umbralación por valor porcentual de SUV_{max} , la operación matemática que define el volumen segmentado, es:

$$True = \{(x, y, k)\} \text{ tq. } SUV_{PET}(x, y, k) > x\%SUV_{max} \quad (3.3)$$

donde $x\%$ es la fracción porcentual de SUV_{max} que define el umbral de segmentación de la imagen PET.

Por último, para los métodos de segmentación por umbralación adaptativa, se calcula en primer lugar la relación:

$$SUV_{bck}^{tumor} = \frac{SUV_{mean,tumor}}{SUV_{mean,bck}}$$

donde SUV_{tumor} y SUV_{bck} son los valores de SUV_{mean} de los ROIs seleccionados manualmente dentro del volumen tumoral y en el tejido sano circundante.

Dado que la definición del volumen tumoral es diferente para cada autor, en este trabajo se utilizó la curva determinada por Daisne *et al* [53] para diferentes tamaños de lesiones. Para ello, se ajustó una curva hiperbólica a partir de los datos experimentales mostrados en el trabajo, de fracción porcentual de SUV_{max} vs. SUV_{bck}^{tumor} . La curva obtenida mediante el ajuste, $f(SUV_{bck}^{tumor})$,

$$x\% = f(SUV_{bck}^{tumor}) = a + \frac{b}{SUV_{bck}^{tumor}}$$

se utilizó para determinar el valor de $x\%$ tal que se cumpla la relación booleana presentada en la ec. 3.3. Mediante un ajuste por cuadrados mínimos de los valores publicados por Daisne *et al* [53], se determinaron los valores para los parámetros a y b como: $a = 0,3175$ y $b = 0,2854$. De esta forma,

$$True = \{(x, y, k)\} \text{ tq. } SUV_{PET}(x, y, k) > x\%SUV_{max} = f(SUV_{bck}^{tumor}) \times SUV_{max} \quad (3.4)$$

Los detalles de la implementación en *python* de cada uno de los métodos evaluados en este trabajo, se detallan, respectivamente, en las secciones B.2, B.3, y B.4.

3.3.3. Exportación de las imágenes PET segmentadas

Se realizó una lista con el *rawdata* de las imágenes segmentadas. Estas imágenes se exportan como imágenes binarias y luego, se traslada el *header* DICOM de las imágenes adquiridas PET, para simular una imagen CT en la interfaz gráfica.

De esta manera, puede visualizarse la imagen PET adquirida sobre la imagen segmentada PET, y evaluar cada uno de los algoritmos, en cada corte de la serie. Los detalles de la implementación en *python* del código de exportación se encuentran en la sección B.5 del apéndice.

3.4. Evaluación de los métodos de segmentación

La evaluación de los diferentes métodos de segmentación se realizó a partir de la comparación visual de las imágenes PET adquiridas con las imágenes PET segmentadas. La *performance* de los distintos métodos fue determinada a partir de la opinión experta de la médica especialista en Medicina Nuclear y Radioterapia de INTECNUS. Para poder comparar las imágenes DICOM adquirida y segmentada, se utilizó una interfaz gráfica *opensource* desarrollada por el laboratorio de física médica computacional del Centro Atómico Bariloche. En la figura 3.3 se esquematiza el proceso completo, desde la importación de las imágenes hasta la evaluación visual de la médica.

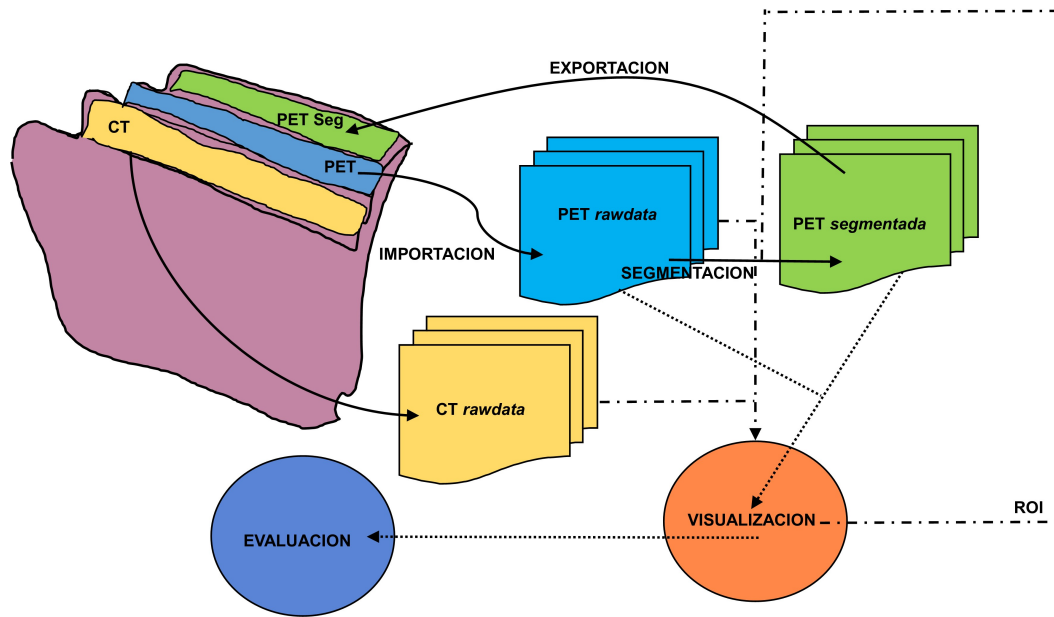


Figura 3.3: Esquema del proceso completo de evaluación de métodos de segmentación de las imágenes PET.

Mediante la visualización de las imágenes PET segmentada y adquirida corregistradas, la especialista evaluó los tres métodos implementados en las imágenes adquiridas del fantoma NEMA de calidad de imagen con los insertos diseñados en este trabajo. También se determinó la *performance* de cada método de segmentación en las imágenes PET/CT adquiridas en FUESMEN, de una paciente con CC.

Capítulo 4

Evaluación de la herramienta de delineación de volúmenes PET

De acuerdo a los objetivos planteados al inicio de este trabajo, y a la metodología propuesta en el capítulo 2, se realizó la adquisición de las imágenes PET/CT del fantoma NEMA de calidad de imagen, con los insertos diseñados en este trabajo. Luego, según lo descrito en el capítulo 3, se evaluaron los algoritmos de segmentación propuestos en las imágenes adquiridas del fantoma, así como en las imágenes adquiridas en FUESMEN de una paciente con CC.

A continuación, se describen los resultados obtenidos en este trabajo, tanto de la adquisición de las imágenes del fantoma NEMA, como de la herramienta de segmentación desarrollada.

4.1. Evaluación de los resultados de la adquisición de imágenes PET/CT del fantoma

Para la adquisición de imágenes del fantoma NEMA de calidad de imágenes, se pesaron y midieron los insertos diseñados, y los volúmenes de cada una de las estructuras presentes en ellos. Además, se calculó la actividad de ^{18}F -FDG que debía inyectarse en cada cámara de acuerdo a los valores de SUV mostrados en la tabla 2.2, utilizando las ecuaciones 2.3.

Debido al escaso tiempo disponible entre el sellado de las piezas y la adquisición de las imágenes, los volúmenes y pesos de cada parte del fantoma se midieron el mismo día de la adquisición. Cabe destacar al respecto, que esa mañana se observaron filtraciones de líquido a través de las paredes de las diferentes cámaras, así como a través de las paredes externas de los insertos. De acuerdo a esto, se estableció agregar plastilina en algunas partes específicas de los insertos, como por ejemplo, en la zona de encastre, que por su estructura, es más propensa a tener pérdidas. Además, se observaron filtraciones

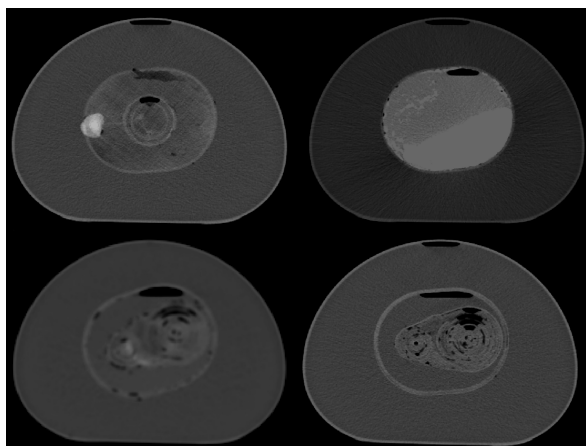


Figura 4.1: Cortes del fantoma diseñado, adquiridos mediante tomografía CT. Se observa en los cortes de corrección de atenuación mostrados tanto la plastilina utilizada, como las regiones de aire en el fondo, así como dentro de las cámaras, particularmente visibles en el fantoma de cadena de bicicleta.

de líquido entre los tapones y la pared de los insertos.

Una vez llenados los insertos con agua, y armado el fantoma, se procedió a hacer una adquisición de imágenes CT para observar los cortes adquiridos del fantoma completo por primera vez y evaluar posibles cambios a realizar para la adquisición con ^{18}F -FDG. Algunos cortes de las imágenes de corrección de atenuación obtenidas se muestran en la figura 4.1. A partir de los cortes tomográficos mostrados, pueden visualizarse los parches de plastilina utilizados, así como las burbujas de aire que quedaron en cada inserto. También pueden verse los diferentes materiales utilizados para el relleno de las distintas estructuras.

Debido a que las filtraciones hacia el exterior de los insertos con este sistema eran de algunas gotas por hora, se determinó que se podía realizar la adquisición de las imágenes con ^{18}F -FDG esa tarde. Para ello, se corroboraron los cálculos teniendo en cuenta una actividad total de 10 mCi disponible de ^{18}F -FDG para realizar la adquisición y el protocolo estándar para estudios oncológicos de cuerpo entero. Este tiene un tiempo de adquisición por camilla de 2 minutos, matriz de reconstrucción de 128×128 , método iterativo OSEM con 2 iteraciones y 24 *subsets*, a su vez, incluye el modelado de la *point spread function* PSF (opción SharpIR) y tiempo de vuelo (TOF, opción VUE Point Fx), el filtro utilizado fue estándar de 6,4mm.

Como puede observarse en la tabla 4.1, las cámaras que simulan estructuras anatómicas de los insertos tienen volúmenes muy pequeños. Además, como puede visualizarse en la figura 4.2, los insertos impresos no son transparentes. Esto sumado a las filtraciones de las diferentes cámaras, que no permiten conocer exactamente el volumen de agua inyectada, hacen que la actividad inyectada deba ser muy concentrada. Además, debido a los volúmenes pequeños, la actividad debe ser del orden de los 10 μCi para obtener los SUVs requeridos, lo cual fue una dificultad añadida a la adquisición de



Figura 4.2: Preparación del fantoma NEMA de calidad de imagen con los insertos, para la adquisición de imágenes PET/CT con FDG.

imágenes de ese día. Por este motivo, se inyectó la menor actividad posible en cada cámara, aunque resultó en valores de SUV bastante altos.

Además de los aspectos antes nombrados que contribuyeron a altos valores de concentración de FDG cerca de los orificios de llenado de cada estructura, se observó luego de la adquisición que se había formado una membrana de sellador entre las tapas de los insertos y las diferentes estructuras y cámaras, o por dentro de cada estructura. Por este motivo, la solución de radiofármaco inyectada no llenó el volumen interno de la estructura o inserto correspondiente, sino que quedó cerca de los orificios, contribuyendo a una mayor concentración de FDG en esta zona.

Es importante recalcar que si bien las regiones de aire en los insertos distorsionan la imagen, a los efectos de este trabajo, y debido a que sólo se utilizan las imágenes adquiridas para evaluar métodos de segmentación supervisados¹, las burbujas de aire no afectan la utilización de las imágenes adquiridas para esta primera instancia. Lo mismo sucede con el filtrado de agua intercámara.

¹Ya que la definición del volumen tumoral se realiza a partir de un conjunto de ROIs de la imagen

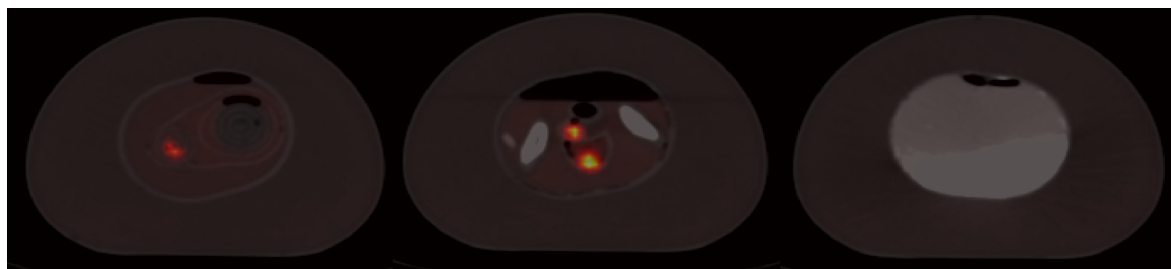


Figura 4.3: Cortes tomográficos de las imágenes PET/CT de la adquisición del fantoma NEMA con los insertos diseñados en este trabajo.

4.2. Re-evaluación del diseño acorde a los resultados de la adquisición

En la figura 4.3 se muestran algunos cortes de la adquisición PET/CT del fantoma. Pueden observarse en la figura los diferentes inconvenientes relacionados a la adquisición. En primer lugar, pueden visualizarse las burbujas de aire en cada uno de los insertos. Además, se observan las filtraciones de agua al comparar los diseños de las estructuras y cámaras de los insertos (fig 4.2) con las distribuciones obtenidas de ^{18}F -FDG de la adquisición de imágenes.

Otro inconveniente observado es que al ubicar la plastilina sobre el sellador con agua, la cantidad de plastilina debió aumentarse, dando lugar a que los insertos no pudieran ser ubicados dentro del fantoma NEMA de acuerdo a la configuración diseñada. Por este motivo se quitaron los cilindros que conectaban a los mismos, para poder cerrar la tapa del fantoma NEMA y adquirir las imágenes. Esto se vio reflejado en que los insertos no estuvieran alineados como se había planificado en un principio.

Al disponer luego de varios días para el decaimiento del radiofármaco dentro del fantoma, se visualizaron además otros inconvenientes que podrían estar relacionados con los resultados mostrados anteriormente. Entre ellos,

- el sellador se despegó del PLA,
 - el sellador formó membranas internas que no permitieron pasar líquido de la superficie a las cámaras internas de los insertos (de ahí las burbujas de aire intracámaras),
 - como los insertos diseñados tienen un sólo orificio de entrada de agua, se dificulta la extracción de burbujas de aire,
 - hay filtraciones de agua intracámara, intercámara y de las paredes externas de los insertos,
 - hay filtraciones de agua por las paredes de los tapones por efectos de capilaridad,
- y



Figura 4.4: Insertos modificados, impresos a partir de los diseños mejorados en base a la adquisición.

- los filamentos de PLA se despegan o separan entre sí.

Basándose en estos resultados, se hicieron modificaciones al diseño de los fantomas:

- Se agregó un orificio de carga de agua, de modo que facilite la extracción de burbujas de aire, inyectando agua por un orificio, y dejando salir las burbujas de aire por el otro.
- Se añadieron cilindros de plástico alrededor de los orificos de carga de agua, para disminuir las filtraciones por las paredes de los tapones.
- Se hicieron impresiones 3D en otra impresora perteneciente al taller del Reactor RA-6, cuyo técnico a cargo, tiene una vasta experiencia en el área. De este modo, se lograron piezas de menor espesor, aumentando la transparencia, a la vez que se mejoró la adhesión entre los filamentos del PLA, evitando pérdidas de agua.
- Se evaluaron otros sistemas de impermeabilización y pegado.

Las vistas de los nuevos diseños, así como las imágenes de los nuevos insertos impresos, se muestran en la figura 4.4.

4.3. Evaluación de la herramienta desarrollada en las imágenes adquiridas del fantoma NEMA

El análisis para evaluar los métodos de segmentación descritos en el capítulo 3, se realizó en diferentes etapas:

1. Se evaluó en primer lugar que el sistema de gestión de datos y visualización funcionara correctamente.
2. En segundo lugar, se determinó la robustez del método ante la variación de los parámetros involucrados en el algoritmo: ruido, cociente señal-ruido, volumen del objeto a segmentar.
3. Luego se evaluaron de forma cualitativa los métodos analizados, a partir de la comparación visual de la imagen segmentada, con la imagen adquirida.
4. Por último, se aplicaron los métodos de segmentación a una lesión de cuello de útero de una paciente con CC, que fue adquirida en FUESMEN. La evaluación de los métodos en estas imágenes fue realizada por una médica especialista en radioterapia y medicina nuclear, que mediante una inspección visual de los contornos delineados dio su opinión experta.

Las primeras etapas de la evaluación de los métodos de segmentación analizados se realizaron sobre imágenes PET/CT del fantoma NEMA de calidad de imagen,² así como sobre las imágenes de los insertos diseñados en este trabajo. Los aspectos analizados en las imágenes del fantoma NEMA corresponden a las etapas 1-3 del apartado anterior.

4.3.1. Evaluación del funcionamiento de gestión de datos y selección de ROIs

Para poder analizar los resultados de la segmentación, se evaluó en primer lugar el funcionamiento del sistema de gestión y visualización de imágenes. Para ello, se ingresaron en el sistema de visualización las imágenes correspondientes a la adquisición de los insertos diseñados. Luego, se seleccionaron ROIs rectangulares en diferentes cortes tomográficos de las imágenes adquiridas.

La evaluación del sistema de gestión de datos se llevó a cabo a partir de la comparación visual, corte por corte, de la imagen segmentada mediante umbralización fija por SUV, con un valor apenas superior al del fondo de la ROI seleccionada. Esto permite determinar el correcto funcionamiento del circuito de gestión de datos, desde la

²Adquiridas como parte del comisionamiento del tomógrafo híbrido PET/CT de INTECNUS.

importación de las imágenes DICOM, hasta la visualización de los resultados de la segmentación de imágenes PET. El motivo de hacer la evaluación a partir de las imágenes adquiridas de los insertos diseñados, es que hay variaciones corte a corte, que permiten evaluar la ubicación de los píxeles en cada uno de ellos, indexado con el correspondiente corte de la imagen DICOM adquirida. En la figura 4.5 se muestran los resultados obtenidos a partir de la visualización de la imagen segmentada PET de un corte de vejiga, previamente seleccionado de forma semi-automática, mediante la definición de una ROI en la imagen adquirida.

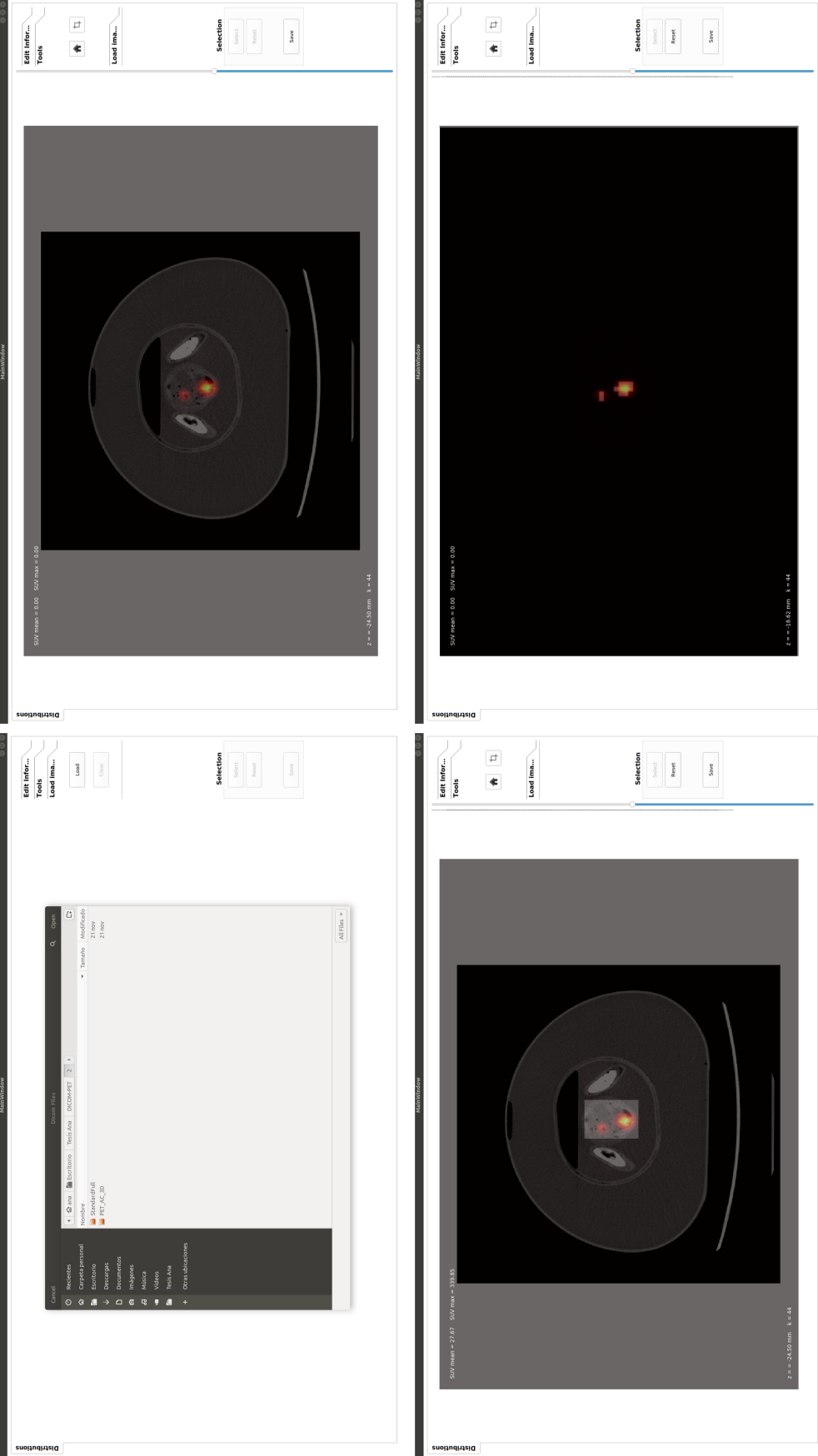


Figura 4.5: Evaluación del sistema de gestión de imágenes y segmentación.

4.3.2. Evaluación de los métodos de segmentación en el fantoma NEMA

En primer término, se segmentaron las imágenes PET adquiridas del fantoma diseñado. Para ello, se seleccionaron ROIs en cada corte tomográfico adquirido, de las estructuras hipercaptantes visualizadas. Los resultados de la segmentación por el método 1 de las ROIs seleccionadas en el inserto 3, se muestran en la figura 4.6. Puede observarse que los volúmenes de captación elevada son reducidos (de un pequeño grupo de vóxeles), con lo cual no es viable evaluar los métodos de segmentación en las imágenes adquiridas del fantoma diseñado. Las causas de que los volúmenes sean tan pequeños están relacionadas con los inconvenientes resultantes del sellado de los insertos, tal como se muestra en las figuras 4.1 y 4.2. También debe destacarse que sólo se pudo realizar una adquisición, la cual fue posible por el material radiactivo que llegó a la institución para la calibración del tomógrafo PET/MRI. Cabe aclarar que el servicio de Medicina Nuclear de INTECNUS no está operativo aún, y por ello no fue posible repetir la adquisición.

Por los motivos antes nombrados, se evaluaron los resultados obtenidos con cada uno de los métodos de segmentación propuestos por separado, los mismos fueron aplicados a cada una de las cuatro esferas NEMA calientes en la imagen PET. A partir de la selección de las ROIs en cada uno de los cortes en los que se visualizan las esferas,³ se determinó el volumen obtenido para distintos valores de SUV_{umbral} y de SUV_{bck} . Los volúmenes calculados de acuerdo a los métodos de segmentación propuestos, se determinaron a partir del número de vóxeles de la imagen segmentada (binaria) y el tamaño de un voxel de la imagen PET, determinado a partir del *header* DICOM.

Los resultados de los volúmenes calculados se muestran en la tabla 4.1,⁴ en comparación con el volumen CT, calculado a partir del diámetro interior de las esferas NEMA. En cuanto a los volúmenes calculados, puede observarse cómo afectan a las imágenes los diferentes parámetros relacionados a la segmentación.

Para el método de segmentación 1, el ruido asociado a la imagen PET afecta al cálculo del volumen, debido a que este método de segmentación no considera la relación señal-ruido de la imagen. Mientras que la actividad de ^{18}F -FDG inyectada en cada esfera corresponde a un SUV de 4, los valores de SUV en la imagen PET adquirida, varían de forma que el SUV_{mean} de las esferas es de alrededor de 2. Esto se pone de manifiesto aún más al tratarse de objetos pequeños y debido a efectos de volumen parcial.

³De cada esfera por separado.

⁴La cantidad de cifras significativas mostradas en los valores de la tabla no son representativas de los errores asociados al cálculo de los volúmenes. Para ello debería hacerse un estudio de las variaciones en SUV debidas a los diferentes factores que influyen en su cálculo, teniendo en cuenta los errores asociados a la adquisición de imágenes PET y al método de reconstrucción utilizado.

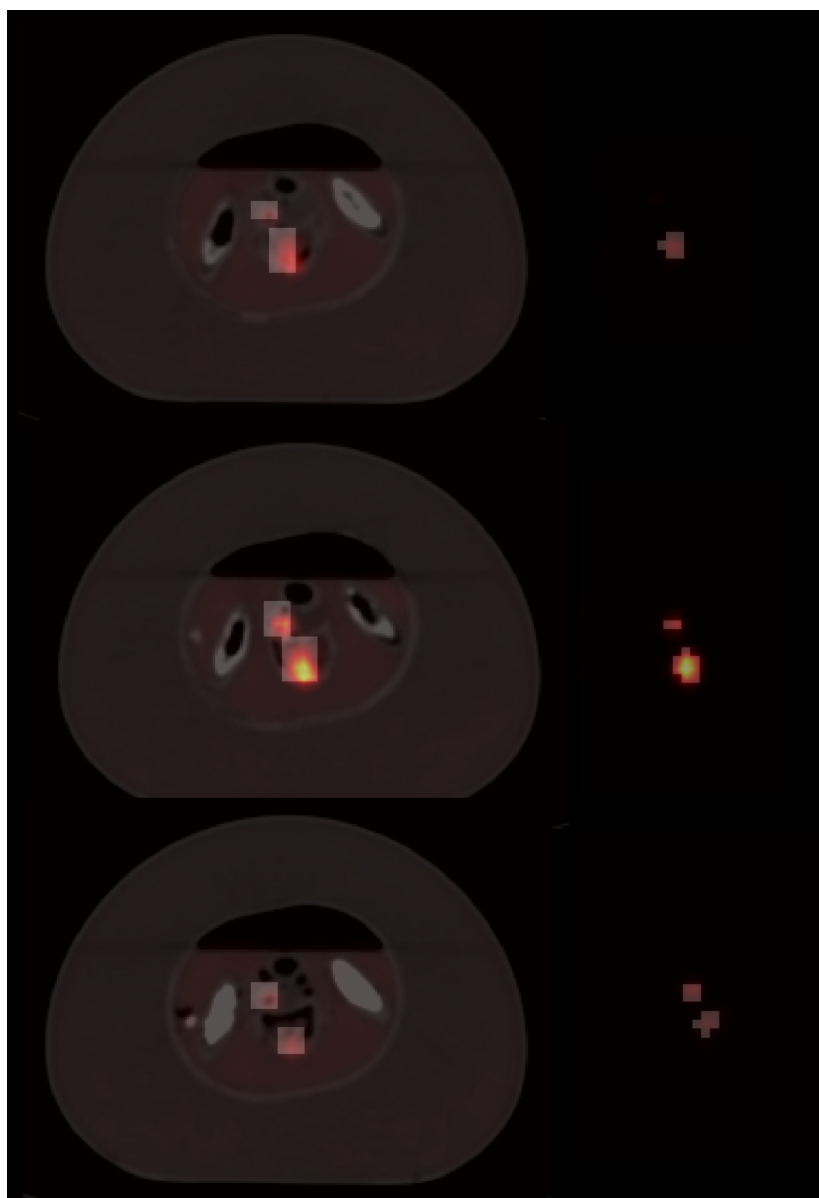


Figura 4.6: Evaluación del método de segmentación 1 en las imágenes adquiridas del inserto 3.

En cuanto al segundo método de segmentación, este se ve menos afectado debido a que considera un porcentaje del valor de SUV_{max} como parámetro de segmentación. Aún así, se observa variación en el volumen calculado ante variaciones de umbral.

Por último, el método 3 parece ser más robusto para la segmentación, dado que los resultados obtenidos presentan menor variación ante la relación señal-ruido de la imagen. De todos modos, debe considerarse que en esta situación, la distribución de actividad es uniforme.

En tanto, en la figura 4.7 se muestra, en el plano central de las esferas, el resultado de la segmentación por los tres métodos evaluados, para los siguientes parámetros: $SUV_{umbral} = 1.2$, $SUV_{bck} = 0.8$ y $x\% = 0.42$.

Puede observarse en la figura 4.7 que estos tres métodos evaluados segmentan los

Tabla 4.1: Volúmenes de las esferas NEMA segmentadas por los tres métodos utilizados en este trabajo. Todos los volúmenes se encuentran en ml.

Parámetro	Esferas NEMA			
Volumen	1	2	3	4
	26.5	11.5	5.6	2.1
Volumen Segmentado Método 1				
SUV_{umbral}	1	2	3	4
1.0	65.2	28.2	8.0	3.1
2.0	20.2	9.4	3.5	1.0
3.0	6.8	3.6	1.0	0.0
4.0	0.7	0.3	0.1	0.0
Volumen Segmentado Método 2				
$SUV_{\%}$	1	2	3	4
30	45.9	20.5	7.8	3.7
40	27.3	14.1	5.9	2.4
50	15.7	8.9	4.4	1.4
Volumen Segmentado Método 3				
SUV_{bck}	1	2	3	4
0.5	28.3	13.8	6.0	2.4
1.0	19.8	10.5	5.3	1.4

volúmenes correspondientes a tres de las cuatro esferas NEMA. Cualitativamente se puede apreciar en este corte, que el volumen segmentado tiene una buena correlación con el que muestra la imagen PET. De todos modos, se debe considerar que la distribución de actividad de las esferas es uniforme y que la relación 4:1 de SUV entre las esferas y el fondo favorecen la segmentación.

4.4. Evaluación de la herramienta desarrollada en imágenes seleccionadas de lesiones en pacientes

Para la evaluación de la herramienta de segmentación semi-automática por parte del equipo médico, se solicitó a una médica especialista en radioterapia y en medicina

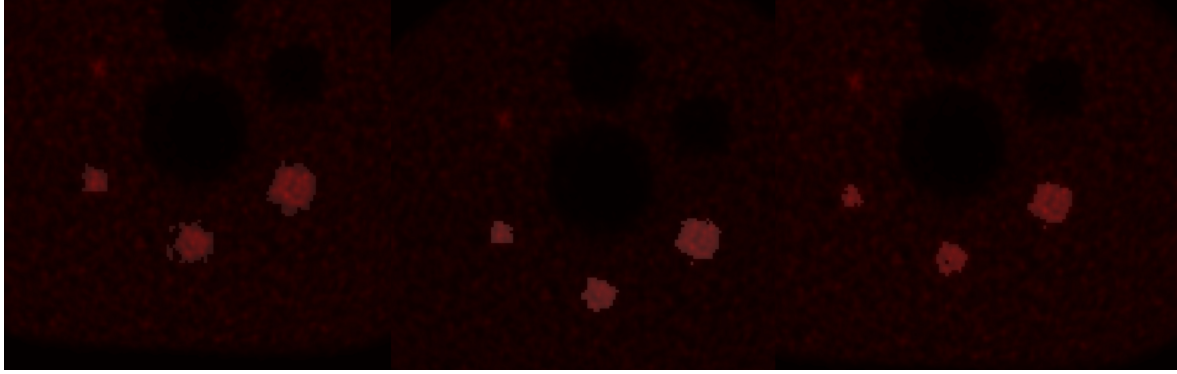


Figura 4.7: Corte central esferas NEMA segmentadas por los métodos evaluados en este trabajo.

nuclear que seleccionara las ROI correspondientes a los cortes en los que observaba una lesión de una paciente con cáncer de cuello de útero. La médica determinó a partir los valores de SUV de la imagen, así como por el diagnóstico clínico de la paciente, tanto la ubicación como la extensión de la lesión. Para la ubicación, tomó como referencia el útero en la imagen CT, mientras que para determinar la extensión, comparó los valores de SUV_{mean} de una ROI marcada en un corte que tenía, de acuerdo a su criterio médico, una captación normal de FDG ($SUV_{mean} = 0.24$) con otras regiones de captación moderada. Consideró de esta forma que la lesión se extendía desde el primer corte en el que el valor de SUV_{mean} se elevaba con respecto al fondo, hasta que volvía a caer a valores del fondo.

En todos los cortes correspondientes a la extensión de la lesión, la médica observó los valores de SUV_{mean} y SUV_{max} de cada una de las ROI. Luego, se segmentaron las imágenes PET correspondientes a la paciente, por los tres métodos de segmentación propuestos. Los parámetros utilizados fueron: $SUV_{umbral} = 2.0$, $SUV_{bck} = 0.2$ y $x\% = 0.42$.

Una vez que las imágenes fueron segmentadas, se mostraron los resultados a la médica para ser evaluados por ella. En la figura 4.8 se muestran algunas de las imágenes PET fusionadas con las de segmentación.

En las imágenes de la figura 4.8 pueden hacerse diferentes observaciones cualitativas de la segmentación, dado que el volumen a segmentar en este caso es más complejo que en el caso de las esferas NEMA. Puede visualizarse en primer lugar cómo afecta la forma de la ROI en los resultados de la segmentación, debido a que aparecen partes de vejiga en el volumen segmentado. Este resultado fue encontrado en varios de los trabajos analizados, que hacen referencia a “delineación manual para extraer del volumen segmentado la vejiga” (ver *e.g.* [5]). Otro aspecto que debe señalarse es que incluso en ROIs circulares este efecto sería relevante. Puede observarse además que los volúmenes segmentados son en todos los casos menores que el volumen hipercaptante visualizable en la lesión.

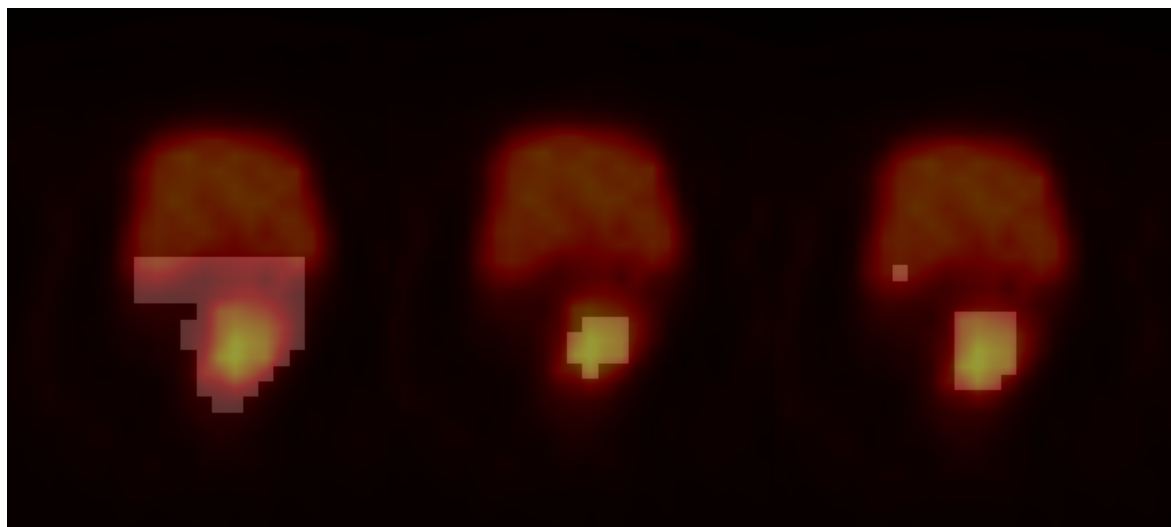


Figura 4.8: Corte de lesión de cuello de útero segmentado por los distintos métodos evaluados en este trabajo.

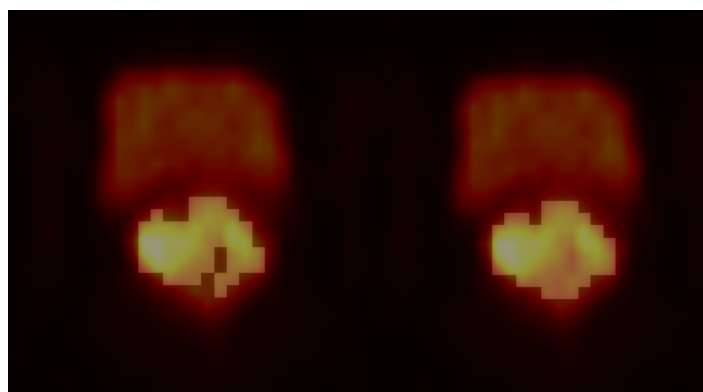


Figura 4.9: Corte de la imagen segmentada de la lesión de cuello de útero con umbrales del 60% y 30% de SUV_{max} .

4.5. Evaluación médica de los resultados obtenidos

Al observar los resultados de los distintos métodos de segmentación, la profesional médica hizo varias observaciones que merecen atención en cuanto al criterio de delineación del volumen. En primer lugar apreció que si bien el método de segmentación 3 (umbralación adaptativa) da como resultado un mayor volumen, el método de segmentación 2 (umbralación por porcentaje de SUV_{max}) da como resultado un volumen más conformado, aunque con ese porcentaje de umbral (42%), el contorno delineado no corresponde al volumen tumoral metabólico que ella marcaría para realizar un *boost* de RT. Por este motivo, solicitó ver el volumen delineado con otros porcentajes de SUV_{max} , cuyos resultados se muestran en la figura 4.9.

Desde la opinión profesional de la médica, si bien la herramienta está aún en etapa de desarrollo, puede verse su utilidad para la delineación de volúmenes de tratamiento. Además, observó que la superposición del volumen segmentado de forma registrada

con la imagen PET es de utilidad, incluso si el volumen segmentado no se corresponde con el MTV, específicamente porque da seguridad a la hora de delinear el contorno. Considera en este sentido que el volumen delineado de esta manera constituye una herramienta adicional a la fusión de imágenes PET/CT.

Conclusiones y Perspectivas futuras

En este trabajo se hizo un análisis de los métodos de delineación tumoral basados en imágenes PET. A partir de una búsqueda bibliográfica extensa, se clasificaron los métodos encontrados en diferentes categorías, para luego determinar los algoritmos a ser evaluados en imágenes de fantasmas y pacientes. Dentro de los métodos seleccionados, se evaluaron tres, dos de umbralización fija y otro de umbralización adaptativa.

Para la evaluación de los métodos de segmentación, se diseñó un fantoma con el objetivo de analizar la precisión en la delineación de contornos tumorales de estructuras heterogéneas. Esto resultó en un gran aporte en conocimiento y experiencia en la fabricación de fantasmas con propósitos específicos y contribuyó al desarrollo de esta área en el laboratorio de bioingeniería de INTECNUS.

A pesar de que las imágenes con este fantoma no pudieron utilizarse correctamente, debido a los inconvenientes anteriormente expuestos, se evaluaron los métodos de segmentación en las imágenes correspondientes al fantoma NEMA de calidad de imagen y en una paciente con cáncer de cuello de útero.

Si bien los resultados obtenidos en relación a la utilidad clínica de esta herramienta, son preliminares, fueron alentadores. De acuerdo a la opinión profesional de la médica que hizo la evaluación, son prometedores y podrían ser de utilidad para aplicar refuerzos en los tratamientos de radioterapia en INTECNUS. En este sentido, considera útil la visualización de las imágenes PET segmentada y adquirida, de forma corregistrada y además, porque aporta seguridad a la hora de delinear volúmenes dentro del tumor.

En lo que respecta a la continuidad del trabajo, existen mejoras y nuevas implementaciones que se realizarán en el mediano plazo, entre las cuales se destacan:

- La culminación del fantoma antropomórfico de pelvis femenina, y la realización de nuevas adquisiciones con ^{18}F -FDG.
- La comunicación con el PACS, para la importación de imágenes PET/CT en formato DICOM vía TCP/IP.
- La incorporación, en la herramienta de segmentación, y evaluación de otros métodos de segmentación más complejos, como el método de gradiente.

- La implementación en la interfaz gráfica de botones, para que sea una interfaz más amigable para el usuario y permita la segmentación de forma automatizada.
- La exportación a imágenes DICOMRT para que puedan ser visualizadas en el software de planificación de RT de INTECNUS, de modo que se puedan utilizar las imágenes segmentadas PET para la delineación de contornos tumorales.

Bibliografía

- [1] Cima, S., Perrone, A. M., Castellucci, P., Macchia, G., Buwenge, M., Cammelli, S., et al. Prognostic Impact of Pretreatment Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography SUVmax in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **28(3)**, 575–580, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001207>. 1, 5
- [2] Soussan, M., Orlhac, F., Boubaya, M., Zelek, L., Ziol, M., Eder, V., et al. Relationship between Tumor Heterogeneity Measured on FDG-PET/CT and Pathological Prognostic Factors in Invasive Breast Cancer. *PLoS ONE*, **9(4)**, 1-7, e94017, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094017>. 1
- [3] Kalyanaraman, B. Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. *Redox Biology*, **12(2017)**, 833–842, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.018>. 3, 6
- [4] Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., y Thompson, C. B. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, **324(5930)**, 1029–1033, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1160809>. 3, 6
- [5] Speirs, C. K., Grigsby, P. W., Huang, J., Thorstad, W. L., Parikh, P. J., Robinson, C. G., et al. PET-Based Radiation Therapy Planning. *eCancer Medical Journal*, **10(1)**, 27–44, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.09.003>. 6, 8, 52
- [6] Hatt, M., Lee, J. A., Schmidtlein, C. R., Naqa, I. E., Caldwell, C., De Bernardi, E., et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Medical Physics*, **44(6)**, e1-e42, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/mp.12124>. 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 31
- [7] Paesmans, M., Garcia, C., Wong, C.Y., Patz, E.F. Jr., Komaki, R., Eschmann, S., et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *European Respiratory Society*, **46(6)**, 1751-1761, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00099-2015>. 4

- [8] Yang, S.N., Chiou, Y.R., Zhang, G.G., Chou, K.T., y Huang, T.C. The clinical outcome correlations between radiation dose and pretreatment metabolic tumor volume for radiotherapy in head and neck cancer. *Medicine*, **96(26)**, 1-8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007186>. 4
- [9] Mu, W., Chen, Z., Liang, Y., Shen, W., Yang, F., Dai, R., et al. Staging of cervical cancer based on tumor heterogeneity characterized by texture features on 18F-FDG PET images. *Physics in Medicine and Biology*, **60(13)**, 5123–5139, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/13/5123>. 4, 33
- [10] Hanahan, D., y Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144(5)**, 646–674, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>. 4
- [11] Orlhac, F., Soussan, M., Maisonobe, J.A., Garcia, C.A., Vanderlinden, B., y Buvat, I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *Journal of Nuclear Medicine*, **55(3)**, 414-422, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.129858>. 4
- [12] Verma, V., Choi, J. I., Sawant, A., Gullapalli, R. P., Chen, W., Alavi, A., et al. Use of PET and Other Functional Imaging to Guide Target Delineation in Radiation Oncology. *Seminars in Radiation Oncology*, **28(3)**, 171–177, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.02.001>. 5, 8
- [13] Narayan, K., Hicks, R. J., Jobling, T., Bernshaw, D., y McKenzie, A. F. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: Potential impact on treatment. *International Journal of Gynecological Cancer*, **11(4)**, 263-271, 2001. PMID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520363>. 5
- [14] Lazzari, R., Cecconi¹, A., Jereczek-Fossa¹, B. A., Travaini, L. L., Dell’Acqua¹, V., Cattani, F., et al. The role of [18F]FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated Rapidarc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy. *eCancer Medical Journal*, **8(409)**, 1-11, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2014.409>. 5, 32, 35
- [15] Niyazi, M., Landrock, S., Elsner, A., Manapov, F., Hacker, M., Belka, C., et al. Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiation Oncology*, **8(180)**, 1-7, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-8-180>. 6, 10, 34, 35
- [16] Kao, C. H., Hsieh, T. C., Yu, C. Y., Yen, K. Y., Yang, S. N., Wang, Y. C., et al. 18F-FDG PET/CT-based gross tumor volume definition for radiotherapy in head

- and neck Cancer: a correlation study between suitable uptake value threshold and tumor parameters. *Radiation Oncology*, **5(76)**, 1-8, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-5-76>. 6, 7, 8, 9, 13, 34, 35
- [17] The International Commission on Radiation Units and Measurements. 18-F-FDG PET/CT for planning external beam radiotherapy alters therapy in 11 % of 581 patients. *Journal of the ICRU*, **10(1)**, 1-92, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/jicru/ndq001>. 7
- [18] Birk-Christensen, C., Loft-Jakobsen, A., Munck af Rosenschöld, P., Højgaard, L., Roed, H., y Berthelsen, A. K. 18-F-FDG PET/CT for planning external beam radiotherapy alters therapy in 11 % of 581 patients. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, **38(2)**, 278–284, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpf.12411>. 7, 33
- [19] Upasani, M. N., Mahantshetty, U. M., Rangarajan, V., Purandare, N., Merchant, N., Thakur, M., et al. 18-Fluoro-Deoxy-Glucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography–Based Gross Tumor Volume Estimation and Validation With Magnetic Resonance Imaging for Locally Advanced Cervical Cancers. *International Journal of Gynecological Cancer*, **22(6)**, 1031–1036, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e318251046b>. 8, 34, 35
- [20] Berthon, B., Marshall, C., Holmes, R., y Spezi, E. A novel phantom technique for evaluating the performance of PET auto-segmentation methods in delineating heterogeneous and irregular lesions. *EJNMI Physics*, **2(13)**, 1-17, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40658-015-0116-1>. 13, 33
- [21] Altazi, B. A., Zhang, G. G., Fernandez, D. C., Montejo, M. E., Hunt, D., Werner, J., et al. Reproducibility of F18-FDG PET radiomic features for different cervical tumor segmentation methods, gray-level discretization, and reconstruction algorithms. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **18(6)**, 32–48, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/acm2.12170>. 9, 32
- [22] Oh, D., Huh, S. J., Park, W., Ju, S. G., Nam, H., y Lee, J. E. Clinical outcomes in cervical cancer patients treated by FDG-PET/CT-based 3-dimensional planning for the first brachytherapy session. *Medicine*, **95(25)**, 1-7, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003895>. 8, 33
- [23] Veas, H., Casanova, N., Zilli, T., Imperiano, H., Ratib, O., Popowski, Y., et al. Impact of 18F-FDG PET/CT on target volume delineation in recurrent or residual gynaecologic carcinoma. *Radiation Oncology*, **7(176)**, 1-7, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-7-176>. 8, 34

- [24] Geets, X., Tomsej, M., Lee, J. A., Duprez, T., Coche, E., Cosnard, G., et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: Impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **85**(1), 105–115, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.05.010>. 8, 33, 35, 36
- [25] Wu, V. W. C., Leung, W., Wong, K., Chan, Y., Law, W., Leung, W., et al. The impact of positron emission tomography on primary tumour delineation and dosimetric outcome in intensity modulated radiotherapy of early T-stage nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncology*, **11**(109), 1-7, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0685-8>. 8, 9, 33
- [26] Dewalle-Vignion, A.-S., Betrouni, N., Baillet, C., y Vermandel, M. Is STAPLE algorithm confident to assess segmentation methods in PET imaging? *Physics in Medicine and Biology*, **60**(24), 9473–9491, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/24/9473>. 8, 13, 14, 33
- [27] Bayne, M., Hicks, R. J., Everitt, S., Fimmell, N., Ball, D., Reynolds, J., et al. Reproducibility of "Intelligent" Contouring of Gross Tumor Volume in Non-Small-Cell Lung Cancer on PET/CT Images Using a Standardized Visual Method. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **77**(4), 1151–1157, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.032>. 9, 34, 35
- [28] Nam, H., Huh, S. J., Ju, S. G., Park, W., Lee, J. E., Choi, J. Y., et al. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Guided Conformal Brachytherapy for Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **60**(24), 9473–9491, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.02.055>. 9, 33
- [29] Bundschuh, R. A., Essler, M., Dinges, J., Berchtenbreiter, C., Mariss, J., Martínez-Möller, A., et al. Semiautomatic Algorithm for Lymph Node Analysis Corrected for Partial Volume Effects in Combined Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Molecular Imaging*, **9**(6), 319–328, 2010. DOI: <https://doi.org/10.2310/7290.2010.00019>. 9, 34
- [30] Zhang, G., Han, D., Ma, C., Lu, J., Sun, T., Liu, T., et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FLT PET in squamous cell cancer of the thoracic esophagus and impact on radiotherapy planning. *Radiation Oncology*, **10**(11), 1-7, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0304-5>. 10, 33
- [31] Bagade, S., Fowler, K. J., Schwarz, J. K., Grigsby, P. W., y Dehdashti, F. PET/MRI Evaluation of Gynecologic Malignancies and Prostate Cancer. *Seminars*

- in Nuclear Medicine*, **45**(4), 293–303, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.03.005>. 10, 12
- [32] van den Bosch, S., Dijkema, T., Kunze-Busch, M. C., Terhaard, C. H. J., Raaijmakers, C. P. J., Doornaert, P. A. H., et al. Uniform FDG-PET guided GRADient Dose prEscription to reduce late Radiation Toxicity (UPGRADE-RT): study protocol for a randomized clinical trial with dose reduction to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, **17**(1), 7153–7168, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3195-7>. 10, 33
- [33] Differding, S., Sterpin, E., Hermand, N., Vanstraelen, B., Nuyts, S., de Patoul, N., et al. Radiation dose escalation based on FDG-PET driven dose painting by numbers in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a dosimetric comparison between TomoTherapy-HA and RapidArc. *Radiation Oncology*, **12**(59), 1-10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0793-0>. 10, 11, 33
- [34] Reuzé, S., Schernberg, A., Orlhac, F., Sun, R., Chargari, C., Dercle, L., et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, **102**(4), 1117–1142, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.022>. 10, 11
- [35] Parodi, K. Vision 20/20: Positron emission tomography in radiation therapy planning, delivery, and monitoring. *Medical Physics*, **42**(12), 7153–7168, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.4935869>. 11
- [36] Clement, C. H. (editor). Realistic reference phantoms: An ICRP/ICRU joint effort. *Annals of the ICRP*, **39**(2), 1-167, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2009.09.001>. 15
- [37] Siewerdsen, J. H., Waese, A. M., Moseley, D. J., Richard, S., y Jaffray, D. A. Spektr: A computational tool for x-ray spectral analysis and imaging system optimization. *Medical Physics*, **31**(11), 3057–3067, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.1758350>. xiii, 16, 17
- [38] Boone, J. M., Brink, J. A., Edyvean, S., Huda, W., Leitz, W., McCollough, C. H., y McNitt-Gray, M. F. CT X-Ray-Spectrum Characterization. *Journal of the ICRU*, **12**(1), 47–53, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/jicru/nds005>. 17
- [39] Kalfoglou, N. K., y Chaffey, C. E. Effects of extrusion on the structure and properties of high-impact polystyrene. *Polymer Engineering and Science*, **19**(8), 552–557, 1979. DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.760190805>. 16

- [40] Hamad, K., Kaseem, M., Yang, H. W., Deri, F., y Ko, Y. G. Properties and medical applications of polylactic acid: A review. *Express Polymer Letters*, **9(5)**, 435–455 2015. DOI: <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2015.42>.
- [41] Dizon, J. R. C., Espera, A. H., Jr., Chen, Q., y Advincula, R. C. Mechanical characterization of 3D-printed polymers. *Additive Manufacturing*, **20**, 44–67 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2017.12.002>.
- [42] Kumar, R., Sharma, S. D., Deshpande, S., Ghadi, Y., Shaiju, V.S., Amols, H.I., y Mayya, Y. S. Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS) plastic based low cost tissue equivalent phantom for verification dosimetry in IMRT. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **11(1)**, 24–32 2009. PMID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160681>.
- [43] Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., y Mülhaupt, R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chemical Reviews*, **117(15)**, 10212–10290 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>. 16
- [44] Seltzer, S. XCOM-Photon Cross Sections Database, NIST Standard Reference Database 8 [Data set]. *National Institute of Standards and Technology*, **117(15)**, 1987. DOI: <https://doi.org/10.18434/t48g6x>. 16, 17
- [45] Feeman, T. G. The Mathematics of Medical Imaging. Springer Undergraduate Texts in Mathematics and Technology. *Springer International Publishing*, **117(15)**, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22665-1>. 16
- [46] Simon R. Cherry, S. R., Sorenson, J. A., y Phelps, M. A. Capítulo 6: Interaction of Radiation with Matter. *W.B. Saunders*, **Fourth Edition**, 63–85 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5198-5.00006-X>. 26
- [47] Paulino, A. C., Koshy, M., Howell, R., Schuster, D., y Davis, L. W. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, **61(5)**, 1385–1392 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.037>. 32, 35
- [48] Miller, T. R., y Grigsby, P. W. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, **53(2)**, 353–359 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02705-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02705-0). 32, 35
- [49] Ma, D. J., Zhu, J.-M., y Grigsby, P. W. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **98(1)**, 139–142 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.10.004>. 32

- [50] Withofs, N., Bernard, C., van der Rest, C., Martinive, P., Hatt, M., Jodogne, S., et al. FDG PET/CT for rectal carcinoma radiotherapy treatment planning: comparison of functional volume delineation algorithms and clinical challenges. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **15**(5), 216-228 2014. DOI: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i5.4696>. 32, 35
- [51] Biehl, K.J., Kong, F.M., Dehdashti, F., Jin, J.Y., Mutic, S., El Naqa, I., et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *Journal of Nuclear Medicine*, **47**(11), 1808-1812 2006. PMID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079814>. 32, 35
- [52] Chung, H. H., Cheon, G. J., Kim, J.-W., Park, N.-H., y Song, Y. S. Prognostic importance of lymph node-to-primary tumor standardized uptake value ratio in invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **44**(11), 1862–1869 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3729-x>. 32, 35
- [53] Daisne, J.-F., Sibomana, M., Bol, A., Doumont, T., Lonnew, M., y Grégoire, V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiation Therapy and Oncology*, **69**(3), 247-250 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(03\)00270-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(03)00270-6). 32, 35, 37, 38
- [54] Schaefer, A., Kremp, S., Hellwig, D., Rube, C., Kirsch, C.-M., y Nestle, U. contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. *A European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **35**(11), 1989–1999 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0875-1>. 32
- [55] Hatt, M., Cheze Le Rest, C., Albarghach, N., Pradier, O., y Visvikis, D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **38**(4), 663–672 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1688-6>. 32, 35
- [56] Hoetjes, N. J., van Velden, F. H. P., Hoekstra, O. S., Hoekstra, C. J., Krak, N. C., Lammertsma, A. A., et al. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **37**(9), 1679-1687 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1472-7>. 32

- [57] Kachnic, L. A., Winter, K., Myerson, R. J., Goodyear, M. D., Willins, J., Esthappan, J., et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **86**(1), 27–33 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>. 32
- [58] Rusten, E., Rekstad, B. L., Undseth, C., Al-Haidari, G., Hanekamp, B., Hernes, E., et al. Target volume delineation of anal cancer based on magnetic resonance imaging or positron emission tomography. *Radiation Oncology*, **12**(147), 1-8 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0883-z>. 32
- [59] Han, K., Croke, J., Foltz, W., Metser, U., Xie, J., Shek, T., et al. A prospective study of DWI, DCE-MRI and FDG PET imaging for target delineation in brachytherapy for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **120**(3), 519–525 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.002>. 32
- [60] Parlak, C., Topkan, E., Onal, C., Reyhan, M., y Selek, U. Prognostic value of gross tumor volume delineated by FDG-PET-CT based radiotherapy treatment planning in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*, **7**(37), 1-8 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-7-37>. 33
- [61] Geets, X., Lee, J. A., Bol, A., Lonneux, M., y Grégoire, V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **34**(9), 1427–1438 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0363-4>. 33, 35, 36
- [62] El Naqa, I., Yang, D., Apte, A., Khullar, D., Mutic, S., Zheng, J., et al. Concurrent multimodality image segmentation by active contours for radiotherapy treatment planning. *Medical Physics*, **34**(12), 4738–4749 2007. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.2799886>. 33
- [63] Jaouen, V., Gonzalez, P., Stute, S., Guilloteau, D., Chalon, S., Buvat, I., et al. Variational segmentation of vector-valued images with gradient vector flow. *IEEE Transactions on image processing*, , 1-13 2014. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.2799886>. 33
- [64] Carles, M., Torres-Espallardo, I., Alberich-Bayarri, A., Olivas, C., Bello, P., Nestle, U., et al. Evaluation of PET texture features with heterogeneous phantoms: complementarity and effect of motion and segmentation method. *Physics in Medicine*

- and Biology*, **62(2)**, 652–668 2016. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/2/652>. 33
- [65] Hofheinz, F., Langner, J., Petr, J., Beuthien-Baumann, B., Steinbach, J., Kotzerke, J., et al. An automatic method for accurate volume delineation of heterogeneous tumors in PET. *Medical Physics*, **40(8)**, 082503/1-10 2013. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.4812892>. 33, 35
- [66] Nioche, C., Orlhac, F., Boughdad, S., Reuzé, S., Goya-Outi, J., Robert, C., et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*, **78(16)**, 4786–4789 2018. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0125>. 33, 35
- [67] Reuzé, S., Orlhac, F., Chargari, C., Nioche, C., Limkin, E., Riet, F., et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*, **8(26)**, 43169–43179 2017. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17856>. 33
- [68] Nestle, U., Kremp, S., Schaefer-Schuler, S., Sebastian-Welsch, C., Hellwig, D., Rübe, C., y Kirsch, C. M. Comparison of different methods for delineation of ¹⁸F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer *Journal of Nuclear Medicine*, **46(8)**, 1342-1348 2005. PMID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16085592>. 34, 35

Apéndice A

Geometrías implementadas en el diseño de los diferentes fantomas

A.1. Parte inferior del fantoma de cuantificación PET

Debido a la extensión del archivo que corresponde al diseño del fantoma, se muestran a continuación los diferentes cortes del mismo, y los detalles geométricos de cada parte del fantoma.

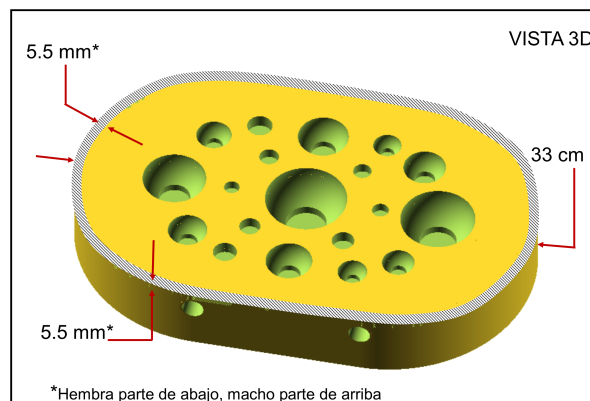


Figura A.1: Vista 3D del fantoma de cuantificación PET.

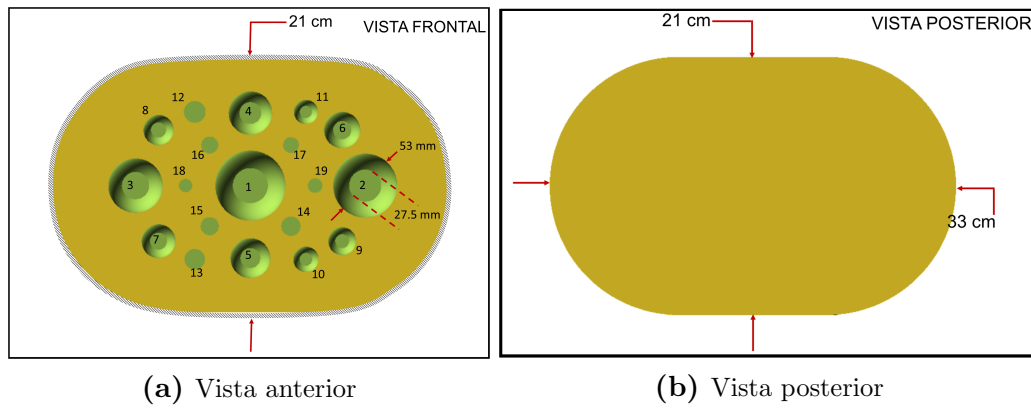


Figura A.2: Vistas anterior (plantilla) y posterior de la parte inferior del fantoma (base).

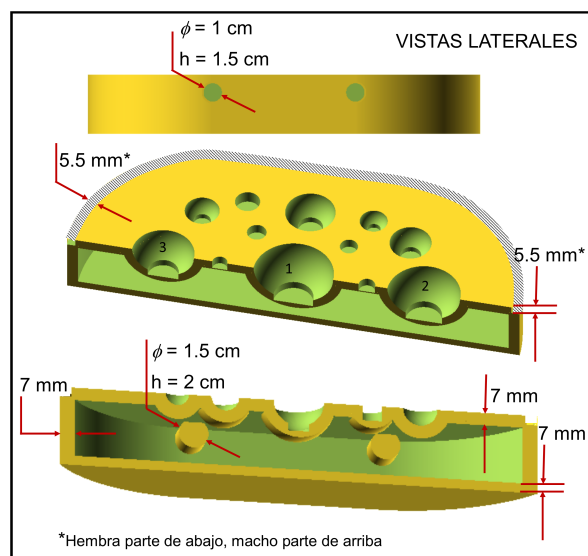
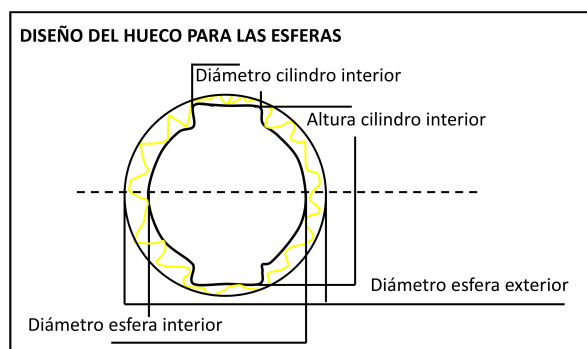


Figura A.3: Distintas vistas laterales del fantoma de cuantificación PET.



(a)

Nº	Diámetro esfera interior (mm)	Diámetro cilindro interior (mm)	Altura cilindro interior (mm)	Diámetro esfera exterior (mm)
1	58	29	63	72
2	53	26.5	58	67
3	45	22.5	50	59
4	36	18	41	50
5	33	16.5	38	47
6	30	15	35	44
7	28	14	33	42
8	25	12.5	30	39
9	23	11.5	28	37
10	21	10.5	26	35
11	20	10	25	34
12		18	18	32
13		17	17	31
14		16	16	30
15		15	15	29
16		14	14	28
17		13	13	27
18		12	12	26
19		11	11	25

(b)

Figura A.4: Esquematzación de la geometría implementada para la estructura de las esferas y el hueco correspondiente en la plantilla. También se agregan en un arreglo tabular las dimensiones de las esferas del fantoma. Las esferas número 3, 4, 6, 8, 10 y 12 tienen el mismo diámetro interno que las esferas del fantoma NEMA de calidad de imagen.

A.2. Insertos de fantoma NEMA de calidad de imagen

En esta sección se detallan los aspectos relacionados al diseño de los insertos del fantoma NEMA de calidad de imagen. Debe aclararse en este sentido que los diseños fueron realizados en un programa CAD libre, denominado OpenSCAD, que permite la exportación de los diseños geométricos a un formato 3D-imprimible. Otro aspecto que aporta a la comprensión de la geometría implementada, es que el diseño se basa en la aplicación de operaciones lógicas de conjuntos (hull, intersección, unión, resta, etc) entre superficies en el espacio definidas a partir de sus dimensiones matemáticas (por ejemplo, para la definición de un cilindro se utilizan la ubicación del centro, el radio y la altura).

A continuación se muestra la geometría implementada para el diseño de los insertos NEMA, No se agrega la estructura en "ele" de encastre, que es análoga.

A.2.1. Parte inferior del inserto lesiones hepáticas (ver fig. 2.8b)

```

difference($fs=0.2,$fa=0.1){
  union($fs=0.2,$fa=0.1){
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      intersection($fs=0.2,$fa=0.1){
# Prisma que define el volumen en el cual la geometria esta circumscripita
        translate({-72.5,-58,0})
        cube([145,116,10],$fs=0.2,$fa=0.1,center=false);
# Cilindro de base eliptica que forma la parte exterior del inserto
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
          hull($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate({-14.5,0,0})
            cylinder(r=58,h=30,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
            translate({14.5,0,0})
            cylinder(r=58,h=30,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
          }
          hull($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate({-14.5,0,2.5})
            cylinder(r=55.5,h=25,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
            translate([14.5,0,2.5])
            cylinder(r=55.5,h=25,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
          }
        }
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
          translate({57,0,30})
          cylinder(r=6.50,h=15,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
          translate({57,0,30})
          cylinder(r=3.50,h=15,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
        }
      }
    }
  }
}

```

```
}

```

A.2.2. Inserto de cadena de bicicleta (ver fig. 2.8c)

Base del inserto

```
union($fs=0.2,$fa=0.1){
    intersection($fs=0.2,$fa=0.1){
# Prisma que define el volumen en el cual la geometria esta circunscripta
        translate({-72.5,-58,0})
        cube([145,116,46.1],$fs=0.2,$fa=0.1,center=false);
        union($fs=0.2,$fa=0.1){
            difference($fs=0.2,$fa=0.1){
# Cilindro de base eliptica que forma la parte exterior del inserto
                hull($fs=0.2,$fa=0.1){
                    translate({-14.5,0,0})
                    cylinder(r=58,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
                    translate([14.5,0,0])
                    cylinder(r=58,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
                }
# Parte interior que forma la estructura de cadena de bicicleta
# 1
                translate({-30,0,0.6})
                cylinder(r=2.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
# 2
                difference($fs=0.2,$fa=0.1){
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=9,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=4,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                }
# 3
                difference($fs=0.2,$fa=0.1){
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=15.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=10.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                }
# 4
                difference($fs=0.2,$fa=0.1){
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=22,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=17,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                }
# 5
                difference($fs=0.2,$fa=0.1){
                    hull($fs=0.2,$fa=0.1){
                        translate({-30,0,0.6})
                        cylinder(r=27.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                        translate({-18.5,0,0.6})
                        cylinder(r=22,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                    }
                    translate({-30,0,0.6})
                    cylinder(r=23.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                    translate([26.5,10,0.6])
                }
            }
        }
    }
}
```

```

        cylinder(r=17,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 6
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
        union($fs=0.2,$fa=0.1){
            hull($fs=0.2,$fa=0.1){
                translate([-30,0,0.6])
                cylinder(r=35,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                translate([30,0,0.6])
                cylinder(r=18.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            }
        }
        hull($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate([-30,0,0.6])
            cylinder(r=29,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            translate([-18.5,0,0.6])
            cylinder(r=23.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
        translate([27,0,0.6])
        cylinder(r=17,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 7
    translate([27,0,0.6])
    cylinder(r=2.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
# 8
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate([27,0,0.6])
        cylinder(r=9,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        translate([27,0,0.6])
        cylinder(r=4,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 9
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate([27,0,0.6])
        cylinder(r=15.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        translate([27,0,0.6])
        cylinder(r=10.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# Fondo y borde
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
        union($fs=0.2,$fa=0.1){
            hull($fs=0.2,$fa=0.1){
                translate([-14.5,0,0.6])
                cylinder(r=55.5,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
                translate([14.5,0,0.6])
                cylinder(r=55.5,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
            }
        }
        union($fs=0.2,$fa=0.1){
            hull($fs=0.2,$fa=0.1){
                translate([-30,0,0.6])
                cylinder(r=36.5,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
                translate([30,0,0.6])
                cylinder(r=20,h=48,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            }
        }
    }
}

```



```

    }
# Reborde fuera de la cadena de bicicleta
intersection($fs=0.2,$fa=0.1){
  translate({-72.5,-58,46.1})
  cube([145,116,1],$fs=0.2,$fa=0.1,center=false);
  union($fs=0.2,$fa=0.1){
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      hull($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate({-14.5,0,0.6])
        cylinder(r=58,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
        translate([14.5,0,0.6])
        cylinder(r=58,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
      }
      hull($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate({-14.5,0,0.6])
        cylinder(r=55.5,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
        translate([14.5,0,0.6])
        cylinder(r=55.5,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
      }
    }
  }
}
}
}
}
}

```

Tapa del inserto

```

difference($fs=0.2,$fa=0.1){
  union($fs=0.2,$fa=0.1){
    intersection($fs=0.2,$fa=0.1){
# Prisma que define el volumen en el cual la geometria esta circumscripita
      translate({-72.5,-58,47.4])
      cube([145,116,0.6],$fs=0.2,$fa=0.1,center=false);
      difference($fs=0.2,$fa=0.1){
        union($fs=0.2,$fa=0.1){
          difference($fs=0.2,$fa=0.1){
            hull($fs=0.2,$fa=0.1){
              translate({-14.5,0,0])
              cylinder(r=58,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
              translate([14.5,0,0])
              cylinder(r=58,h=48,center=false,$fs=0.2,$fa=0.1);
            }
          }
        }
      }
# Cilindros de Carga
      union($fs=0.2,$fa=0.1){
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
          translate([0,40,48])
          cylinder(r=6.50,h=20,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
          translate([0,40,48])
          cylinder(r=3.50,h=20,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
        }
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
          translate([0,-40,48])
          cylinder(r=6.50,h=20,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
          translate([0,-40,48])
          cylinder(r=3.50,h=20,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
        }
      }
    }
  }
}
}

```

```

    }
  }
}
# Encastre cadena de bicicleta
intersection($fs=0.2,$fa=0.1){
  translate({-72.5,-58,46.4})
  cube([145,116,1],$fs=0.2,$fa=0.1,center=false);
  difference($fs=0.2,$fa=0.1){
    union($fs=0.2,$fa=0.1){
# 6
      hull($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate({-30,0,46.4})
        cylinder(r=34.5,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        translate([30,0,46.4])
        cylinder(r=18,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
      }
    }
# 1
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=4.3,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 2
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=10.8,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=8.7,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 3
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=17.3,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=15.2,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 4
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=23.7,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
      translate({-30,0,46.4})
      cylinder(r=21.7,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
    }
# 5
    difference($fs=0.2,$fa=0.1){
      hull($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate({-30,0,46.4})
        cylinder(r=29.3,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        translate({-18.5,0,46.4})
        cylinder(r=23.8,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
      }
      hull($fs=0.2,$fa=0.1){
        translate({-30,0,46.4})
        cylinder(r=27.2,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        translate({-18.5,0,46.4})
        cylinder(r=21.7,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
      }
    }
# 7

```

```

        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate([27,0,46.4])
            cylinder(r=4.3,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
# 8
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate([27,0,46.4])
            cylinder(r=10.8,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            translate([27,0,46.4])
            cylinder(r=8.7,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
# 9
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate([27,0,46.4])
            cylinder(r=17.3,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            translate([27,0,46.4])
            cylinder(r=15.2,h=1,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
    }
}
# Cilindros de encastre, nuevamente (cambia volumen)
    union($fs=0.2,$fa=0.1){
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate([0,40,38])
            cylinder(r=6.50,h=10,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            translate([0,40,38])
            cylinder(r=3.50,h=10,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
        difference($fs=0.2,$fa=0.1){
            translate([0,-40,38])
            cylinder(r=6.50,h=10,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            translate([0,-40,38])
            cylinder(r=3.50,h=10,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
    }
}
# Huecos para la inyeccion de radiofarmaco
    translate([-30,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([-36,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([-42.8,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([-49.3,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([-55.3,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([-61.5,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([28.5,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([39.9,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([33.5,0,48])
    cylinder(r=0.8,h=30,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([0,40,48])
    cylinder(r=3.50,h=20,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);
    translate([0,-40,48])
    cylinder(r=3.50,h=20,$fa=0.1,$fs=0.4,center=true);

```

```
}

```

A.2.3. Parte inferior del inserto lesiones pélvicas (ver fig. 2.8a)

```
union($fs=0.3,$fa=0.1){
  difference($fs=0.3,$fa=0.1){
    intersection($fs=0.3,$fa=0.1){
# Prisma que define el volumen en el cual la geometria esta circunscripta
      translate([-72.5,-58,0])
      cube([145,116,10],$fs=0.3,$fa=0.1,center=false);
      union($fs=0.3,$fa=0.1){
# Exterior del fantoma
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
          hull($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([-14.5,0,0])
            cylinder(r=58,h=30,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([14.5,0,0])
            cylinder(r=58,h=30,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
          }
          hull($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([-14.5,0,0.6])
            cylinder(r=55.5,h=28.8,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([14.5,0,0.6])
            cylinder(r=55.5,h=28.8,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
          }
        }
      }
# Estructuras internas
      union($fs=0.3,$fa=0.1){
# Vejiga
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
          difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([0,-10,15])
            scale([1.2,1.6,0.8])
            sphere(r=17,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([0,8,15])
            scale([1.5,1.0,1.0])
            cylinder(r=13,h=30,center=true,$fs=0.3,$fa=0.1);
          }
          difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([0,-10,15])
            scale([1.2,1.6,0.8])
            sphere(r=14.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([0,8,15])
            scale([1.5,1.0,1.0])
            cylinder(r=16.5,h=30,center=true,$fs=0.3,$fa=0.1);
          }
          translate([10,5,15])
          rotate([0,0,30])
          scale([1.2,1.0,1.0])
          sphere(r=8.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
      }
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
          translate([0,-13,0])
          cylinder(r=14,h=5,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
          translate([0,-10,15])
          scale([1.2,1.6,0.8])
          sphere(r=14.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
      }
    }
  }
}
```

```

        translate([0,8,15])
        scale([1.5,1.0,1.0])
        cylinder(r=16.5,h=30,center=true,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
# Ca de cuello de utero
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        union($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([10,5,15])
            rotate([0,0,30])
            scale([1.2,1.0,1.0])
            sphere(r=9,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([5,13,15])
            rotate([0,0,0])
            scale([1.2,1.0,1.5])
            sphere(r=4,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
        union($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([10,5,15])
            rotate([0,0,30])
            scale([1.2,1.0,1.0])
            sphere(r=6.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([5,13,15])
            rotate([0,0,0])
            scale([1.2,1.0,1.5])
            sphere(r=4,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
    }
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        hull($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([10,5,0])
            rotate([0,0,30])
            scale([1.2,1.0,1.0])
            cylinder(r=6,h=15,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([-5,20,0])
            rotate([0,0,25])
            scale([1.5,1.4,1.0])
            cylinder(r=6,h=15,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
        translate([10,5,15])
        rotate([0,0,30])
        scale([1.2,1.0,1.0])
        sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([5,13,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([1.2,1.0,1.5])
        sphere(r=2.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([-5,20,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([1.5,1.2,1.0])
        sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
# Recto
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([-5,20,15])
            rotate([0,0,25])
            scale([1.5,1.2,1.0])
            sphere(r=9,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
    }

```

```

        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate({-5,20,15})
            rotate([0,0,25])
            scale([1.5,1.2,1.0])
            sphere(r=7,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
        translate([5,13,15])
        rotate([0,0,30])
        scale([1.2,1.0,1.5])
        sphere(r=3.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        intersection($fs=0.3,$fa=0.1){
            cylinder(r=28,h=10,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
            translate({-5,20,7})
            cylinder(r=8,h=5,$fa=0.1,$fs=0.4,center=false);
        }
        translate({-5,20,15})
        rotate([0,0,25])
        scale([1.5,1.2,1.0])
        sphere(r=7,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
# Ilion x 2
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate({-3,-10,0})
        rotate([0,0,-20])
        hull($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate({-40,0,15})
            rotate([0,0,0])
            scale([0.6,1.5,1.0])
            cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
            translate({-43,-10,15})
            rotate([0,0,-25])
            scale([0.6,1.2,1.0])
            cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
            translate({-47,-17,15})
            rotate([0,0,0])
            scale([0.7,1.4,1.0])
            cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
            translate({-47,-20,15})
            rotate([0,0,0])
            scale([0.7,1.4,1.0])
            cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        }
        translate({-3,-10,0})
        rotate([0,0,-20])
        hull($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate({-40,0,15})
            rotate([0,0,0])
            scale([0.6,1.5,1.0])
            cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
            translate({-43,-10,15})
            rotate([0,0,-25])
            scale([0.6,1.2,1.0])
            cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
            translate({-47,-17,15})
            rotate([0,0,0])
            scale([0.7,1.4,1.0])
            cylinder(r=3.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        }
    }

```

```

        translate([-47,-20,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=3.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
}
difference($fs=0.3,$fa=0.1){
    translate([-5,-12,0])
    rotate([0,0,20])
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([45,0,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.6,1.5,1.0])
        cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([48,-10,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([0.6,1.2,1.0])
        cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-17,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-20,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
    translate([-5,-12,0])
    rotate([0,0,20])
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([45,0,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.6,1.5,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([48,-10,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([0.6,1.2,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-17,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=3.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-20,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=3.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
}
}
}
}
# Estructura en ELE de encastre
intersection($fs=0.3,$fa=0.1){
    translate([-72.5,-58,10])
    cube([145,116,5],$fs=0.3,$fa=0.1,center=false);
    union($fs=0.3,$fa=0.1){
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            hull($fs=0.3,$fa=0.1){

```

```

        translate([-14.5,0,0])
        cylinder(r=58,h=30,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([14.5,0,0])
        cylinder(r=58,h=30,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([-14.5,0,0.6])
        cylinder(r=56.9,h=28.8,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([14.5,0,0.6])
        cylinder(r=56.9,h=28.8,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
}
union($fs=0.3,$fa=0.1){
# Vejiga
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([0,-10,15])
            scale([1.2,1.6,0.8])
            sphere(r=17,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([0,8,15])
            scale([1.5,1.0,1.0])
            cylinder(r=13,h=30,center=true,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([0,-10,15])
            scale([1.2,1.6,0.8])
            sphere(r=16,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([0,8,15])
            scale([1.5,1.0,1.0])
            cylinder(r=14,h=30,center=true,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
        translate([10,5,15])
        rotate([0,0,30])
        scale([1.2,1.0,1.0])
        sphere(r=9,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([0,8,15])
        scale([1.5,1.0,1.0])
        cylinder(r=13,h=30,center=true,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
}
# Ca Cuello Uterino
    union($fs=0.3,$fa=0.1){
        difference($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([10,5,15])
            rotate([0,0,30])
            scale([1.2,1.0,1.0])
            sphere(r=9,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([10,5,15])
            rotate([0,0,30])
            scale([1.2,1.0,1.0])
            sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
            translate([5,13,15])
            rotate([0,0,0])
            scale([1.2,1.0,1.5])
            sphere(r=4,$fs=0.3,$fa=0.1);
        }
    }
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        hull($fs=0.3,$fa=0.1){
            translate([10,5,10])

```



```

        rotate([0,0,30])
        scale([1.2,1.0,1.0])
        cylinder(r=6,h=15,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([-5,20,10])
        rotate([0,0,25])
        scale([1.5,1.4,1.0])
        cylinder(r=6,h=15,center=false,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
    translate([10,5,15])
    rotate([0,0,30])
    scale([1.2,1.0,1.0])
    sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
    translate([5,13,15])
    rotate([0,0,0])
    scale([1.2,1.0,1.5])
    sphere(r=3,$fs=0.3,$fa=0.1);
    translate([-5,20,15])
    rotate([0,0,25])
    scale([1.5,1.2,1.0])
    sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
}

# Recto
difference($fs=0.3,$fa=0.1){
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([-5,20,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([1.5,1.2,1.0])
        sphere(r=9,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([-5,20,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([1.5,1.2,1.0])
        sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
    translate([5,13,15])
    rotate([0,0,30])
    scale([1.2,1.0,1.5])
    sphere(r=4,$fs=0.3,$fa=0.1);
}

# Ilion x 2
difference($fs=0.3,$fa=0.1){
    translate([-3,-10,0])
    rotate([0,0,-20])
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([-40,0,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.6,1.5,1.0])
        cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([-43,-10,15])
        rotate([0,0,-25])
        scale([0.6,1.2,1.0])
        cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([-47,-17,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([-47,-20,15])
        rotate([0,0,0])
    }
}

```

```

        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
    translate({-3,-10,0])
    rotate([0,0,-20])
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate({-40,0,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.6,1.5,1.0])
        cylinder(r=12,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate({-43,-10,15])
        rotate([0,0,-25])
        scale([0.6,1.2,1.0])
        cylinder(r=12,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate({-47,-17,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=8.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate({-47,-20,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=8.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
}
difference($fs=0.3,$fa=0.1){
    translate({-5,-12,0])
    rotate([0,0,20])
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([45,0,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.6,1.5,1.0])
        cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([48,-10,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([0.6,1.2,1.0])
        cylinder(r=13.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-17,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-20,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=10,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
    translate({-5,-12,0])
    rotate([0,0,20])
    hull($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([45,0,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.6,1.5,1.0])
        cylinder(r=12,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([48,-10,15])
        rotate([0,0,25])
        scale([0.6,1.2,1.0])
        cylinder(r=12,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-17,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
    }
}

```

```
        cylinder(r=8.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
        translate([52,-20,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([0.7,1.4,1.0])
        cylinder(r=8.5,h=28.8,$fs=0.3,$fa=0.1,center=true);
    }
}
}
}
intersection($fs=0.3,$fa=0.1){
    translate([-72.5,-58,10])
    cube([145,116,25],$fs=0.3,$fa=0.1,center=false);
    difference($fs=0.3,$fa=0.1){
        translate([5,13,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([1.2,1.0,1.5])
        sphere(r=4,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([5,13,15])
        rotate([0,0,0])
        scale([1.2,1.0,1.5])
        sphere(r=2.5,$fs=0.3,$fa=0.1);
        translate([10,5,15])
        rotate([0,0,30])
        scale([1.2,1.0,1.0])
        sphere(r=8,$fs=0.3,$fa=0.1);
    }
}
```


Apéndice B

Códigos implementados para la delineación de volúmenes PET

B.1. Importación de las imágenes segmentadas PET

```
*****
*****PRIMERA PARTE*****
*****
# Esta parte es comun a todos los metodos y consiste en leer las imagenes DICOM-PET de
    un directorio, y guardarlas en una lista DICOM. Luego se pasa de actividad a SUV.
    De
# esta manera se dejan listas las imagenes para aplicar los metodos de segmentacion.
*****

#Armo una lista vacia donde van a ir a parar los dicomfiles

lstFilesDCM = [] # create an empty list

#Ahora pueblo la lista con los archivos dicom

for dirName, subdirList, fileList in os.walk(PathDicom):
    for filename in fileList:
        if ".dcm" in filename.lower(): # check whether the file's DICOM
            lstFilesDCM.append(os.path.join(dirName,filename))

# A partir del metadata del primer archivo de dicom leo parametros como las
    dimensiones de la imagen, tamano del pixel, o el espesor de un corte

RefDs = pydicom.read_file(lstFilesDCM[0])

ConstPixelDims = (int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns), len(lstFilesDCM))
ConstPixelSpacing = (float(RefDs.PixelSpacing[0]), float(RefDs.PixelSpacing[1]), float
    (RefDs.SliceThickness))
# Leo los tags (0018,1071) "Radiopharmaceutical Volume" y (0018,1074) "Radionuclide
    Total Dose" para determinar la dosis inyectada y el volumen
# Se ponen los valores de los tags en hexadecimal: e.g. 0018 == 0x12. Se debe tener en
    cuenta la estructura del arbol de DICOM
# FactorSUV = float(RefDs.RadiopharmaceuticalInformationSequence[0].
    RadiopharmaceuticalVolume)/float(RefDs.RadiopharmaceuticalInformationSequence[0].
```

```

        RadionuclideTotalDose)
FactorSUV = float(RefDs.PatientWeight*1000)/float(RefDs.
        RadiopharmaceuticalInformationSequence[0].RadionuclideTotalDose)
# FactorSUV = FactorSUV/(float(RefDs.PixelSpacing[0])*float(RefDs.PixelSpacing[1])*
        float(RefDs.SliceThickness))

print(float(RefDs.PixelSpacing[0])*float(RefDs.PixelSpacing[1])*float(RefDs.
        SliceThickness))

# Ahora obtengo las coordenadas espaciales correspondientes a los pixeles

x = numpy.arange(0.0, (ConstPixelDims[0]+1)*ConstPixelSpacing[0], ConstPixelSpacing
        [0])
y = numpy.arange(0.0, (ConstPixelDims[1]+1)*ConstPixelSpacing[1], ConstPixelSpacing
        [1])
z = numpy.arange(0.0, (ConstPixelDims[2]+1)*ConstPixelSpacing[2], ConstPixelSpacing
        [2])

# Se cargan los valores de los pixeles en un arreglo matricial Numpy, ArrayDicom

ArrayDicom = numpy.zeros(ConstPixelDims, dtype=RefDs.pixel_array.dtype)

# Ahora se hace un loop para incluir a todos los archivos DICOM. Como ademas el
        raw_data esta en No de cuentas, calculo el SUV

for filenameDCM in lstFilesDCM:
    # Se lee el archivo
    ds = pydicom.read_file(filenameDCM)
    # Se guarda el raw_data
    ArrayDicom[:, :, lstFilesDCM.index(filenameDCM)] = ds.pixel_array

# Ahora transformo a flotante para calcular el raw_data en SUV

        ArraySUVDicom = ArrayDicom*FactorSUV

```

B.2. Umbralación por valor absoluto de SUV

```

# Valores iniciales

# Defino un path para el directorio en el que se encuentran las imagenes dicom
PathDicom = "./DICOM-PET/5/PET_AC_3D"

# Valor de umbral para metodo de segmentacion numero 1
SUV_umbral = 0.3

# Valor porcentual para metodo de segmentacion numero 2
x_umbral = 0.005

# Parametros para calcular el valor porcentual de corte para el metodo 3

a = 0.3175

b = 0.2854

SUV_bck = 1.0

```

```
# Defino un path para el directorio en el que se encuentran las imagenes dicom que
    quiero usar para "transformarlas CT". Es el mismo directorio que PathDicom.

path_in = "./DICOM-PET/5/PET_AC_3D"

# Tambien defino un path donde van a ir a parar las imagenes "transformadas CT". Hay
    varios directorios, de acuerdo al metodo de segmentacion.

path_out_1 = "./DICOM-PET/5/SEG1"

path_out_2 = "./DICOM-PET/5/SEG2"

path_out_3 = "./DICOM-PET/5/SEG3"
```

```
# METODO DE SEGMENTACION 1

SEG1 = ArraySUVDicom>SUV_umbral

filename = 'roi_data_B.npz'

data = numpy.load(filename)

my_mask = data['mask']

SEG_PET1 = SEG1 & my_mask
```

B.3. Umbralación por valor porcentual de SUV

```
# METODO DE SEGMENTACION 2

my_suv_max = data['suv_max']

maximi = my_suv_max.max()

SEG2 = ArraySUVDicom>x_umbral*maximi

SEG_PET2 = SEG2 & my_mask
```

B.4. Segmentación por relación de SUV entre lesión y tejido sano circundante

```
# METODO DE SEGMENTACION 3

my_suv_mean = data['suv_mean']

media = my_suv_mean.max()
```

```
x_3 = float(a) + float(b)/float(media/SUV_bck)

SEG3 = ArraySUVDicom>x_3*maximi

SEG_PET3 = SEG3 & my_mask
```

B.5. Exportación de las imágenes segmentadas PET

```
#####
#####CUARTA PARTE#####
#####
# Esta parte, tambien es comun a todos los metodos. Consiste en leer las imagenes
# DICOM-PET del directorio PET de la misma adquisicion, y luego cambiar el raw_data
# de las
# imagenes PET por las segmentadas-PET binarias. El raw_data de las imagenes asi
# creadas, se ventanea a los valores utilizados por la interfaz grafica a efectos de
# visualiza-
# cion solamente.
#####

# Ahora lo que hago, es para poder utilizar la interfaz grafica, "guardar-CT" las
# imagenes
# Para eso abro las imagenes CT de este estudio. De la misma exacta manera que hice
# con las imagenes PET.

# METODO DE SEGMENTACION 1

if not os.path.exists(path_out_1):
    os.makedirs(path_out_1)

file_list = os.listdir(path_in)

k = 0

for filename in file_list:

    filename, file_extension = os.path.splitext(filename)
    # print("IMAGE" in filename)
    # print()
    if file_extension == '.dcm': #'IMAGE_STUDY' in filename and

        # if 'IMAGE_STUDY' in filename:
        dcm_st = pydicom.read_file(path_in + '/' + filename + file_extension, force=
            True)

        dcm_st.PixelData = SEG_PET1[:, :, k].tobytes()
#         dcm_st.PixelData = my_mask[:, :, k].tobytes()
        dcm_st.RescaleSlope = 1.0
        dcm_st.RescaleIntercept = 0.0
```


Agradecimientos

Antes que nada, quisiera agradecer al Instituto Balseiro por darme la oportunidad de hacer esta maestría, y a la beca que me ha otorgado para tal fin. Además, quisiera agradecer al *staff* docente de la carrera, tanto del Instituto Balseiro como de FUESMEN, por su dedicación y por los conocimientos impartidos. También quisiera agradecer a todo el personal no-docente, y a María del Mar por cada una de las cosas en las que me han apoyado a lo largo de la maestría.

Agradezco a mis directores Virginia, Camilo y Humberto por darme la oportunidad de hacer esta tesis que constituyó un desafío, pero que disfruté en cada momento. Agradezco además la dedicación que tuvieron y su presencia en cada paso.

No quiero dejar de agradecer a cada uno de los integrantes del jurado, por leer con detenimiento esta tesis, y por todas las correcciones y comentarios que hicieron.

Agradezco a INTECNUS por darme la oportunidad de realizar esta tesis en la institución, y por todas las herramientas brindadas que han hecho posible su culminación. En este sentido, agradezco especialmente a Humberto, Tania y Virginia por su apoyo incondicional en cada una de las etapas de la realización de esta tesis, y en particular en la etapa de finalización. También quisiera agradecer a Romina Ventimiglia, por hacer la evaluación médica de las imágenes segmentadas.

Agradezco además a cada uno de los laboratorios del Centro Atómico Bariloche que aportaron a este trabajo. En particular, agradezco a Franco Passián y Pablo Goldaraz, del laboratorio de bioingeniería de INTECNUS; a Javier Promet del taller del reactor RA-6 y a Pablo Cappagli del laboratorio de física médica computacional. También agradezco a Dani por contactarme con Javier para realizar la impresión de los insertos.

Agradezco a Virginia por convencerme de inscribirme a la maestría, y por aclarar mi panorama general en cada uno de los momentos por los que pasé antes del cursado y durante el desarrollo de esta tesis.

Hubo además ciertos momentos durante el cursado de esta carrera que fueron difíciles de superar, y hubo muchas personas que me ayudaron. Agradezco por las múltiples catarsis en las que estuvieron presentes a Pablo P., Virginia, Claudio, Ana, Dani, Franco, Sofía D. y Sofía S.

Agradezco a mis compañeros de oficina, Ivan y Andrés, por transitar este proceso juntos; a las conversaciones que tuvimos y al ambiente que generamos para la realización

de nuestras tesis. También agradezco a cada uno de mis compañeros de la maestría, por aprender de ellos infinidad de aspectos, y especialmente por compartir distintas culturas.

Agradezco también a mi familia, por estar siempre presente a pesar de la distancia, especialmente a mi abuela Ada, a mis padres Cachi y Lucy, y a mis hermanos Laura, Pablo y Bernadette. Agradezco a Gael por arrancarme una sonrisa cada mañana con sus pequeñas grandes ideas del mundo.

Agradezco especialmente a Crhistian, mi compañero de vida, por transitar juntos todas las etapas que acaecieron los últimos dos años, y por seguir adelante, siempre.

Por último, no quiero dejar de agradecer a Virginia, Pablo G., Tania y Humberto, porque para mi fue muy importante hacer la tesis en esta institución, y compartir cada uno de los días con ellos, que además de ser parte del servicio de medicina nuclear y del laboratorio de bioingeniería, son mis amigos.